

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-30096/A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 98/04427	International filing date (day/month/year) 16/07/1998	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 18/07/1997
Applicant NOVARTIS AG et al.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of **2** sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Certain claims were found unsearchable (see Box I).
2. Unity of invention is lacking (see Box II).
3. The international application contains disclosure of a **nucleotide and/or amino acid sequence listing** and the international search was carried out on the basis of the sequence listing
 - filed with the international application.
 - furnished by the applicant separately from the international application.
 - but not accompanied by a statement to the effect that it did not include matter going beyond the disclosure in the international application as filed.
 - Transcribed by this Authority
4. With regard to the **title**,
 - the text is approved as submitted by the applicant
 - the text has been established by this Authority to read as follows:
5. With regard to the **abstract**,
 - the text is approved as submitted by the applicant
 - the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this International Search Report, submit comments to this Authority.
6. The figure of the **drawings** to be published with the abstract is:
Figure No. 1, 2, 3
 - as suggested by the applicant.
 - because the applicant failed to suggest a figure.
 - because this figure better characterizes the invention.

None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/04427

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D401/04 A61K31/505 // (C07D401/04, 239:00, 213:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 521 184 A (ZIMMERMANN JUERG) 28 May 1996 see example 21 -----	1-13



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

6 November 1998

16/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/04427

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5521184	A 28-05-1996	AU	3569493 A	07-10-1993
		CA	2093203 A	04-10-1993
		CN	1077713 A	27-10-1993
		CZ	9300560 A	16-02-1994
		EP	0564409 A	06-10-1993
		FI	931458 A	04-10-1993
		JP	2706682 B	28-01-1998
		JP	6087834 A	29-03-1994
		MX	9301929 A	29-07-1994
		NO	302473 B	09-03-1998
		NZ	247299 A	26-07-1995
		SG	43859 A	14-11-1997
		SK	28093 A	06-04-1994
		ZA	9302397 A	04-10-1993
		AU	693804 B	09-07-1998
		AU	7697594 A	01-05-1995
		CA	2148477 A	13-04-1995
		WO	9509852 A	13-04-1995
		EP	0672040 A	20-09-1995
		JP	8504834 T	28-05-1996
		US	5543520 A	06-08-1996

PENT COOPERATION TRE

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)

02 December 1999 (02.12.99)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

BECKER, Konrad
 Novartis AG
 Patent- und Markenabteilung
 Lichtstrasse 35
 CH-4002 Basel
 SUISSE

Date of mailing (day/month/year) 02 December 1999 (02.12.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 4-30096/A	International filing date (day/month/year) 16 July 1998 (16.07.98)
International application No. PCT/EP98/04427	

1. The following indications appeared on record concerning:

the applicant the inventor the agent the common representative

Name and Address ZIMMERMANN, Jürg Ahornweg 622 CH-4323 Wallbach Switzerland	State of Nationality CH	State of Residence CH
	Telephone No.	
	Faxsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

the person the name the address the nationality the residence

Name and Address ZIMMERMANN, Jürg Frobenstrasse 10 CH-4053 Basel Switzerland	State of Nationality CH	State of Residence CH
	Telephone No.	
	Faxsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer G. Bähr Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

REC'D 10 SEP 1999

WIPO

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

19

Applicant's or agent's file reference 4-30096/A	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP98/04427	International filing date (day/month/year) 16/07/1998	Priority date (day/month/year) 18/07/1997
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D401/04		
Applicant NOVARTIS AG et al.		
<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of 3 sheets.</p>		
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application 		

Date of submission of the demand 18/12/1998	Date of completion of this report 07.09.99
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Seymour, L Telephone No. +49 89 2399 8694



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP98/04427

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*substitute sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

Description, pages:

1-21 as originally filed

Claims, No.:

1-12 as received on 20/07/1999 with letter of 16/07/1999

Drawings, sheets:

1/3-3/3 as originally filed

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages:
 the claims, Nos.:
 the drawings, sheets:

3. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

4. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP98/04427

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims 1 - 12
	No:	Claims
Inventive step (IS)	Yes:	Claims 1 - 12
	No:	Claims
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims 1 - 12
	No:	Claims

2. Citations and explanations

see separate sheet

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP98/04427

Re Item VII

The description is not in conformity with the claims as required by Rule 5.1(a)(iii) PCT.

Re Item VIII

1. Claim 1 does not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined: The β -crystalline form is not defined in terms of parameters that clearly and reliably define said species, but in terms of the result to be achieved (i.e. in terms of the advantageous properties), which merely amounts to a statement of the underlying problem. The same objection applies to claims 2 - 5. In contrast, claim 6 - 8 define the β -crystalline form in terms of a characteristic X-ray diffraction peaks, which allow the skilled person to identify said species.
2. Claims 2 - 12 lack conciseness (Article 6 PCT) owing to the superfluous repetition of the expression "of the methanesulfonic acid addition salt of a compound of formula I", which is already present in claim 1. In addition, the resulting syntax reduces the clarity of said claims.
3. Some of the dependent claims refer to "a crystalline form according to claim 1" and others to "the β -crystalline form according to claim 1 (or 3)". The distinction between these two terms is unclear, and as a result, a lack of clarity of the claims as a whole arises (Article 6 PCT).
4. In the X-ray diffraction diagram included in claim 8, the axes are not defined and the reason for the peak labels is unclear (Article 6 PCT).
5. The terms "essentially" and "suitable" used in claims 1, 8 and 12 are vague and unclear (Article 6 PCT).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP98/04427

Re Item V

1. Reference is made to the following document:
D1: US-A-5 521 184
2. Methanesulfonic acid addition salts of the present compound of formula (I) are disclosed in D1 (see claim 23 and list of acids in column 3, lines 22 - 43, particularly line 39). However, no mention is made of a particular crystalline form of the monomethanesulfonic acid addition salt of said compound. The novelty of the present claims can therefore be acknowledged.
3. Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses methanesulfonic acid addition salts of the present compound of formula (I) (cf. previous paragraph) from which the subject-matter of claims 1 - 8 mainly differs in that said salt is present in crystalline form.

The isolation of a crystalline form of a known salt cannot in itself be regarded as being inventive, since it falls within customary practice followed by persons skilled in the art.

The problem underlying the present application therefore appears to lie in the provision of a particular crystal form of the above-mentioned salt disclosed in D1 possessing unexpected properties with respect to other forms of said salt (cf. description, p. 1, 3rd paragraph).

The applicant has shown that the β -crystal form of said salt has a significantly lower hygroscopicity at high humidity levels (>93%, see Table p. 8) than the α -crystal form of the same compound. Since the prior art D1 gives no indication of the existence of a particular crystalline salt with superior storage properties at high humidity levels, an inventive step can be acknowledged for the crystalline form of the salt as claimed in claims 1 - 9, and compositions, uses and syntheses thereof (claims 10 - 12).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/04427

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D401/04 A61K31/505 // (C07D401/04, 239:00, 213:00)

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 521 184 A (ZIMMERMANN JUERG) 28 May 1996 see example 21 -----	1-13

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

*** Special categories of cited documents :**

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

6 November 1998

16/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

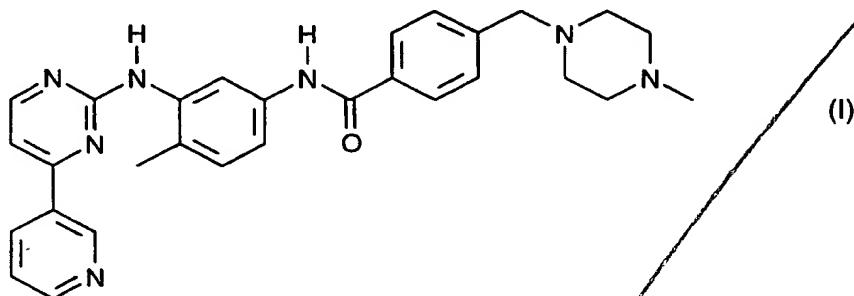
PCT/EP 98/04427

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5521184	A 28-05-1996	AU	3569493 A	07-10-1993
		CA	2093203 A	04-10-1993
		CN	1077713 A	27-10-1993
		CZ	9300560 A	16-02-1994
		EP	0564409 A	06-10-1993
		FI	931458 A	04-10-1993
		JP	2706682 B	28-01-1998
		JP	6087834 A	29-03-1994
		MX	9301929 A	29-07-1994
		NO	302473 B	09-03-1998
		NZ	247299 A	26-07-1995
		SG	43859 A	14-11-1997
		SK	28093 A	06-04-1994
		ZA	9302397 A	04-10-1993
		AU	693804 B	09-07-1998
		AU	7697594 A	01-05-1995
		CA	2148477 A	13-04-1995
		WO	9509852 A	13-04-1995
		EP	0672040 A	20-09-1995
		JP	8504834 T	28-05-1996
		US	5543520 A	06-08-1996

*Replaced by
zonal mark*

What is claimed is:

1. A form of the methanesulfonic acid addition salt of a compound of formula I,



comprising crystals of the β -modification.

2. A crystalline form of the methanesulfonic acid addition salt of a compound of formula I according to claim 1, which remains dry at 93% relative humidity and 25°C.

3. A crystalline form of the methanesulfonic acid addition salt of a compound of formula I according to one of the claims 1 and 2, in essentially pure form.

4. The β -crystal form of the methanesulfonic acid addition salt of a compound of formula I according to claim 1, which has a melting point below 225°C.

5. The β -crystal form of the methanesulfonic acid addition salt of a compound of formula I according to claim 1, which has a melting point of less than 217°C, defined as the start of melting in the differential scanning calorimetry thermogram.

6. The β -crystal form of the methanesulfonic acid addition salt of a compound of formula I according to claim 1, which shows on X-ray diffraction a peak at an angle of refraction 2theta of 20°, said peak having a relative line intensity of 65, i.e. the peak marked (5) in Fig. 2/3.

7. The β -crystal form of the methanesulfonic acid addition salt of a compound of formula I according to claim 1, which shows in an X-ray diffraction diagram lines having a relative line intensity of 20 or more at the following angles of refraction 2theta (relative line intensities

given in parentheses): 9.7° (40), 13.9° (26), 14.7° (23), 17.5° (57), 18.2° (90), 20.0° (65), 20.6° (76), 21.1° (100), 22.1° (89), 22.7° (38), 23.8° (44), 29.8° (23) and 30.8° (20) essentially as in Fig. 2/3.

8. The β-crystal form of the methanesulfonic acid addition salt of a compound of formula I according to claim 1, which has a melting point of 217°C, defined as the start of melting in the differential scanning calorimetry diagram, and which shows an X-ray diffraction diagram essentially as in Fig. 2/3.
9. The β-crystal form of the methanesulfonic acid addition salt of a compound of formula I according to any one of the claims 3 to 8, which is present in essentially pure form.
10. The form of the methanesulfonic acid addition salt of a compound of formula I according to any one of the claims 1 to 9 for use in a process for diagnostic or therapeutic treatment of the human or animal body.
11. A pharmaceutical composition, comprising a form of the methanesulfonic acid addition salt of a compound of formula I according to any one of the claims 1 to 9, and a carrier.
12. Use of a form of the methanesulfonic acid addition salt of a compound of formula I according to any one of the claims 1 to 9, for the preparation of a pharmacological agent for the treatment of a tumour disease.
13. Processes for the preparation of the β-crystal form of the methanesulfonic acid addition salt of a compound of formula I according to claim 1, characterised by
 - a) digesting another crystal form or an amorphous starting material of the methanesulfonic acid addition salt of a compound of formula I with a suitable polar solvent in suspension at a temperature between 20 and 50°C, or
 - b) dissolving another crystal form or an amorphous starting material of the methanesulfonic acid addition salt of a compound of formula I, in a polar solvent at a suitable temperature of 25°C up to the reflux temperature of the reaction mixture, and then initiating crystallisation

by adding a small amount of the β -crystal form as seed crystal at a temperature between 20 and 70°C.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: 0 564 409 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG = VS'184

(21) Anmeldenummer: 93810219.1

(51) Int. Cl.⁵: C07D 401/04, C07D 403/04,
C07D 401/14, A61K 31/505

(22) Anmeldetag: 25.03.93

(30) Priorität: 03.04.92 CH 1083/92

(71) Anmelder: CIBA-GEIGY AG
Klybeckstrasse 141
CH-4002 Basel (CH)

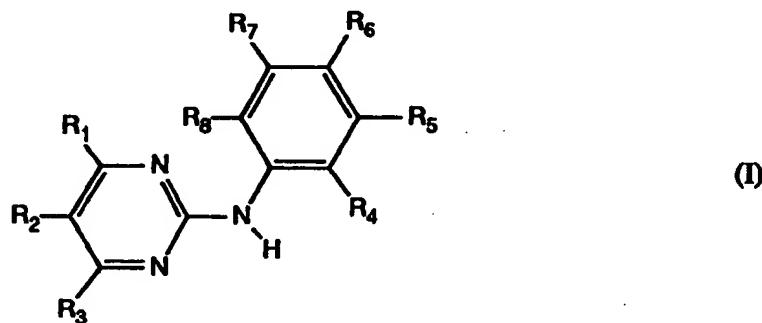
(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
06.10.93 Patentblatt 93/40

(72) Erfinder: Zimmermann, Jürg, Dr.
Weldenpark 1
CH-4313 Möhlin (CH)

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

(54) Pyrimidinderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung.

(57) Beschrieben sind N-Phenyl-2-pyrimidinamin-derivate der Formel I,



worin R₁ 4-Pyrazinyl, 1-Methyl-1H-pyrrolyl, durch Amino oder Aminoniederalkyl substituiertes Phenyl, worin die Aminogruppe jeweils frei, alkiliert oder acyliert ist, an einem Fünfringkohlenstoffatom gebundenes 1H-Indolyl oder 1H-Imidazolyl, oder an einem Ringkohlenstoffatom gebundenes, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Pyridyl, welches am Stickstoff unsubstituiert oder durch Sauerstoff substituiert ist, bedeutet, R₂ und R₃ unabhängig voneinander je Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten, einer oder zwei der Reste R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ je Nitro, fluosubstituiertes Niederalkoxy oder einen Rest der Formel II bedeuten,

-N(R₉)-C(=X)-(Y)_n-R₁₀ (II)

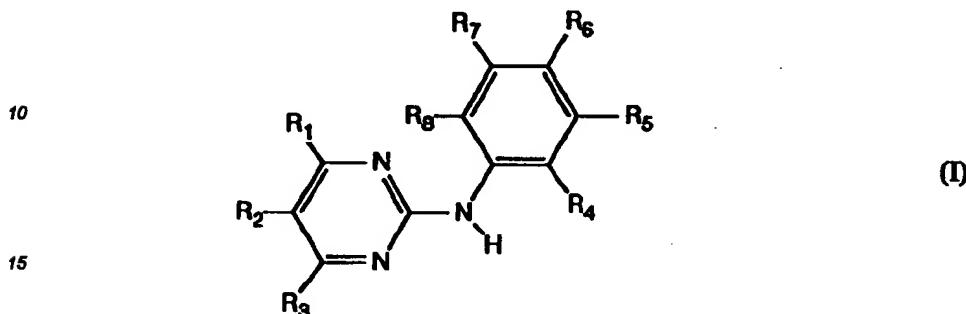
worin R₉ für Wasserstoff oder Niederalkyl, X für Oxo, Thio, Imino, N-Niederalkyl-imino, Hydroximino oder O-Niederalkyl-hydroximino, Y für Sauerstoff oder die Gruppe NH, n für 0 oder 1 und R₁₀ für einen aliphatischen Rest mit mindestens 5 C-Atomen oder für einen aromatischen, aromatisch-aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest steht, und die übrigen der Reste R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ unabhängig voneinander je Wasserstoff, Niederalkyl, welches unsubstituiert oder durch freies oder alkiliertes Amino, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Morpholinyl substituiert ist, Niederalkanoyl, Trifluormethyl, freies, verethertes oder verestertes Hydroxy, freies, alkiliertes oder acyliertes Amino oder freies oder verestertes Carboxy bedeuten. Diese Verbindungen können z.B. zur Therapie von Tumorerkrankungen verwendet werden.

EP 0 564 409 A1

Die Erfindung betrifft N-Phenyl-2-pyrimidinamin-derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, Arzneimittel, enthaltend diese Verbindungen, und deren Verwendung zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur therapeutischen Behandlung von Warmblütern.

Die Erfindung betrifft N-Phenyl-2-pyrimidinamin-derivate der Formel I,

5



worin R₁ 4-Pyrazinyl, 1-Methyl-1H-pyrrolyl, durch Amino oder Aminoniederalkyl substituiertes Phenyl, worin die Aminogruppe jeweils frei, alkyliert oder acyliert ist, an einem Fünfringkohlenstoffatom gebundenes 1H-Indolyl oder 1H-Imidazolyl, oder an einem Ringkohlenstoffatom gebundenes, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Pyridyl, welches am Stickstoff unsubstituiert oder durch Sauerstoff substituiert ist, bedeutet, R₂ und R₃ unabhängig voneinander je Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten, einer oder zwei der Reste R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ je Nitro, fluorsubstituiertes Niederalkoxy oder einen Rest der Formel II bedeuten,

25 -N(R₉)-C(=X)-(Y)_n-R₁₀ (II)

worin R₉ für Wasserstoff oder Niederalkyl, X für Oxo, Thio, Imino, N-Niederalkyl-imino, Hydroximino oder O-Niederalkyl-hydroximino, Y für Sauerstoff oder die Gruppe NH, n für 0 oder 1 und R₁₀ für einen aliphatischen Rest mit mindestens 5 C-Atomen oder für einen aromatischen, aromatisch-aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Rest steht, und die übrigen der Reste R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ unabhängig voneinander je Wasserstoff, Niederalkyl, welches unsubstituiert oder durch freies oder alkyliertes Amino, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Morpholinyl substituiert ist, Niederalkanoyl, Trifluormethyl, freies, verethertes oder verestertes Hydroxy, freies, alkyliertes oder acyliertes Amino oder freies oder verestertes Carboxy bedeuten, und Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.

35 1-Methyl-1H-pyrrolyl ist vorzugsweise 1-Methyl-1H-pyrrol-2-yl oder 1-Methyl-1H-pyrrol-3-yl.

Durch Amino oder Aminoniederalkyl substituiertes Phenyl R₁, worin die Aminogruppe jeweils frei, alkyliert oder acyliert ist, ist in beliebiger Stellung (ortho, meta oder para) substituiertes Phenyl, worin eine alkylierte Aminogruppe vorzugsweise Mono- oder Diniederalkylamino, z.B. Dimethylamino, ist und der Niederalkyl-Teil von Aminoniederalkyl, vorzugsweise lineares C₁-C₃-Alkyl, wie insbesondere Methyl oder Ethyl, ist.

40 An einem Fünfringkohlenstoffatom gebundenes 1H-Indolyl ist 1H-Indol-2-yl oder 1H-Indol-3-yl.

An einem Ringkohlenstoffatom gebundenes, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Pyridyl ist durch Niederalkyl substituiertes oder vorzugsweise unsubstituiertes 2-, 4- oder vorzugsweise 3-Pyridyl, z.B. 3-Pyridyl, 2-Methyl-3-pyridyl oder 4-Methyl-3-pyridyl. Pyridyl, welches am Stickstoff durch Sauerstoff substituiert ist, ist ein vom Pyridin-N-oxid abgeleiteter Rest, d.h. N-Oxido-pyridyl.

45 Fluorsubstituiertes Niederalkoxy ist Niederalkoxy, welches mindestens einen, vorzugsweise aber mehrere Fluorsubstituenten trägt, insbesondere Trifluormethoxy oder 1,1,2,2-Tetrafluor-ethoxy.

Wenn X für Oxo, Thio, Imino, N-Niederalkyl-imino, Hydroximino oder O-Niederalkylhydroximino steht, stellt die Gruppe C=X in der genannten Reihenfolge die Reste C=O, C=S, C=N-H, C=N-Niederalkyl, C=N-OH beziehungsweise C=N-O-Niederalkyl dar. Vorzugsweise steht X für Oxo.

50 Vorzugsweise steht n für 0, d.h. die Gruppe Y ist nicht vorhanden.

Y, falls vorhanden, steht vorzugsweise für die Gruppe NH.

Das Präfix "Nieder-" bezeichnet im Rahmen dieses Textes Reste bis und mit 7, vorzugsweise bis und mit 4 C-Atomen.

Niederalkyl R₁, R₂, R₃ und R₉ ist vorzugsweise Methyl oder Ethyl.

55 Ein aliphatischer Rest R₁₀ mit mindestens 5 C-Atomen hat vorzugsweise nicht mehr als 22 C-Atome, in der Regel nicht mehr als 10 C-Atome und ist ein solcher substituierter oder vorzugsweise unsubstituierter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, das heisst ein solcher substituierter oder vorzugsweise unsubstituierter Alkinyl-, Alkenyl- oder vorzugsweise Alkylrest, wie C₃-C₇-Alkyl, z.B. n-Pentyl. Ein aromatischer Rest R₁₀ hat

- bis zu 20 C-Atome und ist unsubstituiert oder substituiert, z.B. jeweils unsubstituiertes oder substituiertes Naphthyl, wie insbesondere 2-Naphthyl, oder vorzugsweise Phenyl, wobei die Substituenten vorzugsweise ausgewählt sind aus Cyano, unsubstituiertem oder durch Hydroxy, Amino oder 4-Methyl-piperazinyl substituiertem Niederalkyl, wie insbesondere Methyl, aus Trifluormethyl, freiem, verethertem oder verestertem
- 5 Hydroxy, freiem, alkyliertem oder acyliertem Amino und aus freiem oder verestertem Carboxy. In einem aromatisch-aliphatischen Rest R_{10} ist der aromatische Teil wie vorstehend definiert und der aliphatische Teil ist vorzugsweise Niederalkyl, wie insbesondere C_1-C_2 -Alkyl, welches substituiert oder vorzugsweise unsubstituiert ist, z.B. Benzyl. Ein cycloaliphatischer Rest R_{10} hat insbesondere bis zu 30, hauptsächlich bis zu 20 und in erster Linie bis zu 10 C-Atome, ist mono- oder polycyclisch und substituiert oder vorzugsweise unsubstituiert, z.B. ein solcher, insbesondere 5- oder 6gliedriger Cycloalkylrest, wie vorzugsweise Cyclohexyl. In einem cycloaliphatisch-aliphatischen Rest R_{10} ist der cycloaliphatische Teil wie vorstehend definiert und der aliphatische Teil ist vorzugsweise Niederalkyl, wie insbesondere C_1-C_2 -Alkyl, welches substituiert oder vorzugsweise unsubstituiert ist. Ein heterocyclischer Rest R_{10} enthält insbesondere bis zu 20 C-Atome und ist vorzugsweise ein gesättigter oder ungesättigter monocyclischer Rest mit 5 oder 6 Ringgliedern und 1-3 Heteroatomen, welche vorzugsweise aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ausgewählt sind, insbesondere z.B. Thienyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl, oder ein bi- oder tricyclischer Rest, worin z.B. an den genannten monocyclischen Rest ein oder zwei Benzolreste ankondensiert (annellierte) sind. In einem heterocyclicisch-aliphatischen Rest R_{10} ist der heterocyclische Teil wie vorstehend definiert und der aliphatische Teil ist vorzugsweise Niederalkyl, wie insbesondere C_1-C_2 -Alkyl, welches substituiert oder vorzugsweise unsubstituiert ist.
- 10 Verethertes Hydroxy ist vorzugsweise Niederalkoxy. Verestertes Hydroxy ist vorzugsweise mit einer organischen Carbonsäure, wie einer Niederalkansäure, oder einer Mineralsäure, wie einer Halogenwasserstoff-säure, verestertes Hydroxy, z.B. Niederalkanoyloxy oder insbesondere Halogen, wie Iod, Brom oder besonders Fluor oder Chlor.
- 15 Alkyliertes Amino ist z.B. Niederalkylamino, wie Methylamino, oder Dimereralkylamino, wie Dimethylamino. Acyliertes Amino ist z.B. Niederalkanoylamino oder Benzoylamino.
- 20 Verestertes Carboxy ist z.B. Niederalkoxycarbonyl, wie Methoxycarbonyl.
- 25 Ein substituierter Phenylrest kann bis zu 5 Substituenten, wie z.B. Fluor, tragen, ist aber insbesondere bei grösseren Substituenten in der Regel nur 1-3fach substituiert. Als Beispiele für substituiertes Phenyl seien 4-Chlor-phenyl, Pentafluor-phenyl, 2-Carboxy-phenyl, 2-Methoxy-phenyl, 4-Fluor-phenyl, 4-Cyano-phenyl und 4-Methyl-phenyl hervorgehoben.
- 30 Salzbildende Gruppen in einer Verbindung der Formel I sind Gruppen oder Reste mit basischen oder sauren Eigenschaften. Verbindungen mit mindestens einer basischen Gruppe oder mindestens einem basischen Rest, z. B. einer freien Aminogruppe, einem Pyrazinylrest oder einem Pyridylrest können Säureadditionssalze bilden, z.B. mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder einer Phosphorsäure, oder mit geeigneten organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, z.B. aliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren, wie Trifluoressigsäure, Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Hydroxymaleinsäure, Aepfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Oxalsäure oder Aminosäuren, wie Arginin oder Lysin, aromatischen Carbonsäuren, wie Benzoesäure, 2-Phenoxy-benzoesäure, 2-Acetoxy-benzoesäure, Salicylsäure, 4-Aminosalicylsäure, aromatisch-aliphatischen Carbonsäuren, wie Mandelsäure oder Zimtsäure, heteroaromatischen Carbonsäuren, wie Nicotinsäure oder Isonicotinsäure, aliphatischen Sulfonsäuren, wie Methan-, Ethan- oder 2-Hydroxy-ethan-sulfonsäure, oder aromatischen Sulfonsäuren, z.B. Benzol-, p-Toluol- oder Naphthalin-2-sulfonsäure. Bei Anwesenheit von mehreren basischen Gruppen können Mono- oder Polysäureadditionssalze gebildet werden.
- 35 Verbindungen der Formel I mit sauren Gruppen, z.B. einer freien Carboxylgruppe im Rest R_{10} , können Metall- oder Ammoniumsalze, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze bilden, z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze oder Ammoniumsalze mit Ammoniak oder geeigneten organischen Aminen, wie tertiären Monoaminen, z.B. Triethylamin oder Tri-(2-hydroxyethyl)-amin, oder heterocyclischen Basen, z.B. N-Ethyl-piperidin oder N,N'-Dimethyl-piperazin.
- 40 Verbindungen der Formel I, die sowohl saure als auch basische Gruppen besitzen, können innere Salze bilden.
- 45 Zur Isolierung oder Reinigung sowie bei den als Zwischenprodukt weiterverwendeten Verbindungen können auch pharmazeutisch ungeeignete Salze Verwendung finden. Zur therapeutischen Anwendung gelangen jedoch nur die pharmazeutisch verwendbaren, nicht-toxischen Salze, die deshalb bevorzugt werden.
- 50 Infolge der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze, inkl. auch solcher Salze, die als Zwischenprodukte, z.B. bei der Reinigung der neuen Verbindungen oder zu ihrer Identifikation verwendet werden können, sind vorausgehend und nachfolgend unter den freien Verbindungen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze zu verstehen.
- 55 Die Verbindungen der Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können z.B. als

Antitumormittel und als Mittel gegen Atherosklerose verwendet werden.

Die Phosphorylierung von Proteinen ist seit langem als ein wesentlicher Schritt bei der Differenzierung und Vermehrung von Zellen bekannt. Die Phosphorylierung wird durch Proteinkinasen katalysiert, die man in Serin/Threonin-Kinasen und Tyrosin-Kinasen unterteilt. Zu den Serin/Threonin-Kinasen gehört die Proteinkinase C, zu den Tyrosin-Kinasen gehört die PDGF (Platelet-derived Growth Factor)-Rezeptor-Tyrosin-Kinase.

5 Die Verbindungen der Formel I, worin R₄ und R₈ für Wasserstoff stehen, hemmen selektiv das Enzym Proteinkinase C.

Die von Phospholipiden und Calcium abhängige Proteinkinase C kommt innerhalb der Zelle in mehreren Spezies (Verteilung der Spezies gewebespezifisch) vor und beteiligt sich an verschiedenen fundamentalen 10 Vorgängen, wie Signalübertragung, Proliferation und Differenzierung, sowie auch Ausschüttung von Hormonen und Neurotransmittern. Die Aktivierung dieses Enzyms erfolgt entweder durch eine über Rezeptoren vermittelte Hydrolyse von Phospholipiden der Zellmembran oder durch eine direkte Interaktion mit gewissen Tumor-fördernden Wirkstoffen. Zelluläre Funktionen, die mit Hilfe der Proteinkinase C gesteuert werden, können durch die Modulation der Enzymaktivität von Proteinkinase C beeinflusst werden.

15 Zur Bestimmung der Proteinkinase-C-Hemmung verwendet man Proteinkinase C aus Schweinehirn, welche gemäß der von T. Uchida und C.R. Filburn in J. Biol. Chem. 259, 12311-4 (1984) beschriebenen Verfahrensweise gereinigt wird. Die Bestimmung der Proteinkinase-C-Hemmung der Verbindungen der Formel I erfolgt nach der Methodik von D. Fabro et al., Arch. Biochem. Biophys. 239, 102-111 (1985). In diesem Test hemmen die Verbindungen der Formel I die Proteinkinase C bereits bei einer Konzentration IC₅₀ zwischen etwa 0,1 und 10 µMol/Liter, insbesondere zwischen etwa 0,05 und 5 µMol/Liter. Demgegenüber hemmen die Verbindungen der Formel I andere Enzyme, z.B. Proteinkinase A, Protein-Phosphorylase-Kinase und bestimmte Typen von Protein-Tyrosin-Kinase, z.B. die Protein-Tyrosin-Kinase des EGF (Epidermal Growth Factor)-Rezeptors, erst bei einer weitaus, z.B. 100fach höheren Konzentration. Dies zeigt die Selektivität der Verbindungen der Formel I. Im Hinblick auf eine Verringerung unerwünschter Nebenwirkungen, ist es wichtig, dass die Proteinkinase-C-Hemmstoffe möglichst selektiv sind, also unter anderen anderen Enzyme möglichst wenig beeinflussen, insbesondere wenn die Beeinflussung der Aktivität jener anderen Enzyme im Hinblick auf die zu behandelnde Krankheit keinen gleichwirkenden oder synergistischen Effekt hat.

20 Aufgrund ihrer Hemmwirkung gegenüber Proteinkinase C können die Verbindungen der Formel I, worin R₄ und R₈ Wasserstoff stehen, und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze als tumorhemmende, 25 immunomodulierende und antibakterielle Wirkstoffe, ferner als Mittel gegen Atherosklerose, die Immunschwächekrankheit AIDS, sowie Krankheiten des kardiovaskulären Systems und des zentralen Nervensystems, verwendet werden.

Wie bereits aufgrund der obengeschilderten Hemmwirkung auf Proteinkinase C erwartet werden kann, 30 weisen die Verbindungen der Formel I, worin R₄ und R₈ für Wasserstoff stehen, und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze antiproliferative Eigenschaften auf, die sich in folgendem anderen Versuch direkt demonstrieren lassen: Dabei wird die Hemmwirkung der Verbindungen der Formel I auf das Wachstum von menschlichen T24 Blasenkarzinomzellen bestimmt. Diese Zellen werden in "Eagle's minimal essential medium", dem 5 % (V/V) fötiales Kälberserum zugesetzt sind, in einem befeuchteten Inkubator bei 37°C und 5 Volumenprozent CO₂ in der Luft inkubiert. Die Karzinomzellen (1000-1500) werden in 96-Loch-Mikrotiterplatten überimpft und 35 über Nacht unter den obengenannten Bedingungen inkubiert. Die Testsubstanz wird in seriellen Verdünnungen am Tag 1 hinzugefügt. Die Platten werden unter den obengenannten Bedingungen 5 Tage lang inkubiert. Während dieser Zeitspanne durchlaufen die Kontrollkulturen mindestens 4 Zellteilungen. Nach der Inkubation werden die Zellen mit 3,3%iger (G/V) wässriger Glutaraldehydlösung fixiert, mit Wasser gewaschen und mit 40 0,05%iger (Gewicht/Volumen) wässriger Methylenblaulösung gefärbt. Nach dem Waschen wird der Farbstoff mit 3%iger (G/V) wässriger Salzsäure eluiert. Danach wird die optische Dichte (OD) pro Loch, welche der Zellanzahl direkt proportional ist, mit einem Photometer (Titertek multiskan) bei 665 nm gemessen. Die IC₅₀-Werte werden mit einem Computersystem unter Verwendung der Formel

$$\frac{OD_{665} (\text{Test}) \text{ minus } OD_{665} (\text{Anfang})}{OD_{665} (\text{Kontrolle}) \text{ minus } OD_{665} (\text{Anfang})} \times 100$$

45 errechnet. Die IC₅₀-Werte sind als diejenige Wirkstoffkonzentration definiert, bei der die Anzahl der Zellen pro Loch am Ende der Inkubationszeit nur 50 % der Zellanzahl in den Kontrollkulturen beträgt. Die so ermittelten IC₅₀-Werte liegen für die Verbindungen der Formel I zwischen etwa 0,1 und 10 µMol/Liter.

Aufgrund der beschriebenen Eigenschaften können die Verbindungen der Formel I, worin R₄ und R₈ für Wasserstoff stehen, insbesondere als tumorhemmende Wirkstoffe verwendet werden, z.B. zur Therapie von Tumoren der Blase. Außerdem kommen sie für die oben für Proteinkinase C Modulatoren genannten weiteren Anwendungen in Betracht und können insbesondere zur Behandlung von Krankheiten verwendet werden, die auf eine Hemmung der Proteinkinase C ansprechen.

Die Verbindungen der Formel I, worin R₄ und R₈ für Wasserstoff stehen, hemmen zum Teil nicht nur die Proteinkinase C, sondern bereits bei einer Konzentration IC₅₀ zwischen etwa 0,01 und 5 µMol/Liter, insbesondere zwischen etwa 0,05 und 1 µMol/Liter, auch bestimmte Tyrosin-Kinasen, wie insbesondere die PDGF-Rezeptor-Kinase oder die abl-Kinase, z.B. die v-abl-Kinase. Verbindungen der Formel I, worin mindestens einer der Reste R₄ und R₈ von Wasserstoff verschieden ist, und z.B. für Niederalkyl, wie Methyl, steht, sind besonders selektiv für die obengenannten PDGF-Rezeptor und abl-Tyrosin-Kinasen und hemmen Proteinkinase C praktisch nicht.

PDGF (Platelet-derived Growth Factor) ist ein sehr häufig vorkommender Wachstumsfaktor, der eine wichtige Rolle sowohl beim normalen Wachstum als auch bei der pathologischen Zellvermehrung spielt, wie bei der Karzinogenese und bei Erkrankungen der glasen Muskelzellen von Blutgefäßen, z.B. bei der Atherosklerose und der Thrombose.

Die Hemmung der Proteinkinase C und der PDGF-Rezeptor-Kinase wirkt in diesem Sinne quasi synergistisch in die gleiche Richtung im Hinblick auf die Regulierung des Zellwachstums.

Die Hemmung der PDGF-stimulierten Rezeptor-Tyrosinkinaseaktivität in vitro wird in PDGF Rezeptor Immunkomplexen von BALB/c 3T3 Zellen gemessen, analog wie beschrieben von E. Andrejauskas-Buchdunger und U. Regenass in Cancer Research 52, 5353-5358 (1992). Die oben näher bezeichneten Verbindungen der Formel I hemmen die PDGF-abhängige zellfreie Rezeptorphosphorylierung bei Konzentrationen von 0,005-5 µMol/Liter, insbesondere 0,01-1,0, hauptsächlich 0,01-0,1 µMol/Liter. Die Hemmung der PDGF-Rezeptor-Tyrosinkinase in der intakten Zelle wird mittels Western Plot Analyse nachgewiesen, ebenfalls analog wie beschrieben von E. Andrejauskas-Buchdunger und U. Regenass in Cancer Research 52, 5353-5358 (1992). In diesem Test wird die Hemmung der Ligand-stimulierte PDGF-Rezeptor-Autophosphorylierung in BALB/c Mauszellen mit Hilfe von Anti-Phosphotyrosin-Antikörper gemessen. Die oben näher bezeichneten Verbindungen der Formel I hemmen die Tyrosinkinase Aktivität des PDGF-Rezeptors bei Konzentrationen von 0,005-5 µMol/Liter, insbesondere 0,01-1,0, hauptsächlich 0,01-0,1 µMol/Liter. Diese Verbindungen hemmen außerdem in Konzentrationen unterhalb von 1,0 µMol/Liter auch das Zellwachstum einer PDGF-abhängigen Zelllinie, nämlich der BALB/c 3T3 Mausfibroblasten.

Die obengenannte Hemmung der v-abl-Tyrosinkinase wird nach den Methoden von N. Lydon et al., Oncogene Research 5, 161-173 (1990) und J. F. Geissler et al., Cancer Research 52, 4492-4498 (1992) bestimmt. Dabei verwendet man [Val⁵]-Angiotensin II und [γ -³²P]-ATP als Substrate.

Aufgrund der beschriebenen Eigenschaften können Verbindungen der Formel I nicht nur als tumorhemmende Wirkstoffe, sondern auch als Mittel gegen nicht-maligne proliferative Erkrankungen, wie Atherosklerose, Thrombose, Psoriasis, Sklerodermie und Fibrose verwendet werden. Außerdem kommen sie für die oben für Proteinkinase C Modulatoren genannten weiteren Anwendungen in Betracht und können insbesondere zur Behandlung von Krankheiten verwendet werden, die auf eine Hemmung der PDGF-Rezeptor-Kinase ansprechen.

Außerdem verhindern die Verbindungen der Formel I die Bildung von Resistenz (multi-drug resistance) bei der Krebstherapie mit anderen Chemotherapeutika oder heben eine bereits gegenüber anderen Chemothterapeutika vorhandene Resistenz auf.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin einer oder zwei der Reste R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ je Nitro oder einen Rest der Formel II bedeuten, worin R₉ für Wasserstoff oder Niederalkyl, X für Oxo, Thio, Imino, N-Niederalkyl-imino, Hydroximino oder O-Niederalkyl-hydroximino, Y für Sauerstoff oder die Gruppe NH, n für 0 oder 1 und R₁₀ für einen aliphatischen Rest mit mindestens 5 C-Atomen oder für einen aromatischen, aromatisch-aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, heterocyclischen oder heterocyclicisch-aliphatischen Rest steht, und die übrigen der Reste R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ unabhängig voneinander je Wasserstoff, Niederalkyl, welches unsubstituiert oder durch freies oder alkiliertes Amino, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Morpholinyl substituiert ist, Niederalkanoyl, Trifluormethyl, freies, verestertes oder verestertes Hydroxy, freies, alkiliertes oder acyliertes Amino oder freies oder verestertes Carboxy bedeuten, und die übrigen Substituenten die obengenannten Bedeutungen haben, und Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.

Bevorzugt sind insbesondere Verbindungen der Formel I, worin R₁ 4-Pyrazinyl, 1-Methyl- 1H-pyrrolyl, durch Amino oder Aminoniederalkyl substituiertes Phenyl, worin die Aminogruppe jeweils frei, durch ein oder zwei Niederalkylreste alkiliert oder durch Niederalkanoyl oder Benzoyl acyliert ist, an einem Fünfringkohlenstoffatom gebundenes 1H-Indolyl oder 1H-Imidazolyl, oder an einem Ringkohlenstoffatom gebundenes, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Pyridyl, welches am Stickstoff unsubstituiert oder durch Sauerstoff substituiert ist, bedeutet, R₂ und R₃ unabhängig voneinander je Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten, einer oder zwei der Reste R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ je Nitro, fluorsubstituiertes Niederalkoxy oder einen Rest der Formel II bedeuten, worin R₉ für Wasserstoff oder Niederalkyl, X für Oxo, Thio, Imino, N-Niederalkyl-imino, Hydroximino oder O-Niederalkyl-hydroximino, Y für Sauerstoff oder die Gruppe NH, n für 0 oder 1 und R₁₀ für

einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 5-22 C-Atomen, für einen Phenyl- oder Naphthylrest, welcher jeweils unsubstituiert oder durch Cyano, Niederalkyl, Hydroxy-niederalkyl, Amino-niederalkyl, (4-Methyl-piperazinyl)-niederalkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Benzoylamino, Carboxy oder durch Niederalkoxycarbonyl substituiert ist, für Phenylniederalkyl, worin der Phenylrest unsubstituiert oder wie vorstehend angegeben substituiert ist, für einen Cycloalkyloder Cycloalkenylrest mit bis zu 30 C-Atomen, für Cycloalkyl-niederalkyl oder Cycloalkenyl-niederalkyl mit jeweils bis zu 30 C-Atomen im Cycloalkyl- oder Cycloalkenylteil, für einen monocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringgliedern und 1-3 Ringatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, an welchen ein oder zwei Benzolreste annellierte sein können, oder für Niederalkyl, welches durch einen solchen monocyclischen Rest substituiert ist, steht, und die übrigen der Reste R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ unabhängig voneinander je Wasserstoff, Niederalkyl, welches unsubstituiert oder durch Amino Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder durch Morpholinyl substituiert ist, Niederalkenoyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkanoylamino, Benzoylamino, Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl bedeuten, und Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin R₁ an einem Ringkohlenstoffatom gebundenes Pyridyl, welches am Stickstoff unsubstituiert oder durch Sauerstoff substituiert ist, bedeutet, R₂ und R₃ je Wasserstoff bedeuten, R₄ Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, R₅ Wasserstoff, Niederalkyl oder fluorsubstituiertes Niederalkoxy bedeutet, R₆ Wasserstoff bedeutet, R₇ Nitro, fluorsubstituiertes Niederalkoxy oder einen Rest der Formel II bedeutet, worin R₉ für Wasserstoff, X für Oxo, n für 0 und R₁₀ für einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 5-22 C-Atomen, für einen Phenylrest, welcher unsubstituiert oder durch Cyano, Niederalkyl, (4-Methyl-piperazinyl)-niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder durch Carboxy substituiert ist, für einen Cycloalkylrest mit bis zu 30 C-Atomen oder für einen monocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringgliedern und 1-3 Schwefelringatomen stehen, und R₈ Wasserstoff bedeutet, und pharmazeutisch verwendbare Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.

Besonders bevorzugt sind insbesondere Verbindungen der Formel I, worin R₁ jeweils an einem Kohlenstoffatom gebundenes Pyridyl oder N-Oxido-pyridyl bedeutet, R₂ und R₃ je Wasserstoff bedeuten, R₄ Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, R₅ Wasserstoff, Niederalkyl oder Trifluormethyl bedeutet, R₆ Wasserstoff bedeutet, R₇ für Nitro, fluorsubstituiertes Niederalkoxy oder einen Rest der Formel II steht, worin R₉ Wasserstoff, X Oxo, n die Zahl 0 und R₁₀ an einem Kohlenstoffatom gebundenes Pyridyl, unsubstituiertes oder durch Halogen, Cyano, Niederalkoxy, Carboxy, Niederalkyl oder 4-Methyl-piperazinyl-methyl substituiertes Phenyl, C₅-C₇-Alkyl, Thienyl, 2-Naphthyl oder Cyclohexyl bedeuten, und R₈ Wasserstoff bedeutet, und pharmazeutisch verwendbare Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.

In erster Linie bevorzugt sind insbesondere Verbindungen der Formel I, worin R₄ und R₈ je für Wasserstoff stehen oder worin mindestens einer der Reste R₄ und R₈ für Niederalkyl steht, und der andere der Reste R₄ und R₈ und die übrigen Reste die obengenannten Bedeutungen haben, und pharmazeutisch verwendbare Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.

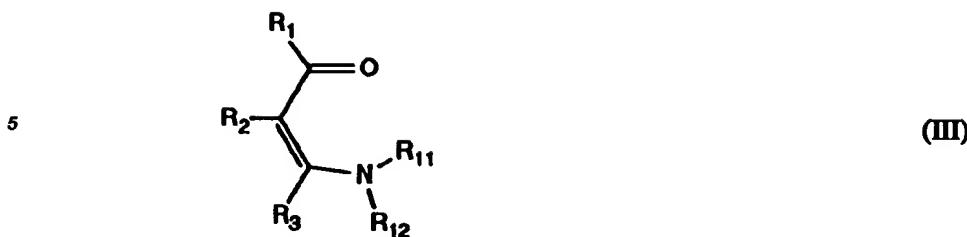
In erster Linie bevorzugt sind insbesondere Verbindungen der Formel I, worin R₁ an einem Kohlenstoffatom gebundenes Pyridyl bedeutet, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und R₈ je Wasserstoff bedeuten und R₇ für Nitro oder einen Rest der Formel II steht, worin R₉ Wasserstoff, X Oxo, n die Zahl 0 und R₁₀ an einem Kohlenstoffatom gebundenes Pyridyl, unsubstituiertes oder durch Fluor, Chlor, Cyano, Niederalkoxy, Carboxy, Niederalkyl oder 4-Methyl-piperazinyl-methyl substituiertes Phenyl, C₅-C₇-Alkyl, Thienyl oder Cyclohexyl bedeuten, und pharmazeutisch verwendbare Salze davon.

Am meisten bevorzugt sind die in den Beispielen beschriebenen Verbindungen der Formel I und pharmazeutisch verwendbare Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.

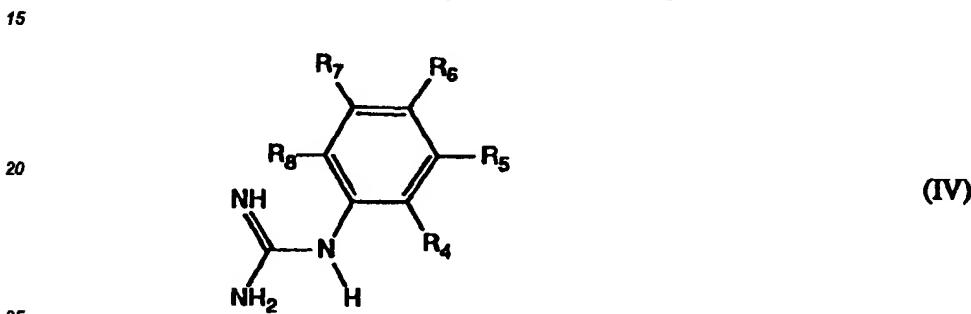
Im Hinblick auf die Hemmung der Protein kinase C sind diejenigen obengenannten Verbindungen der Formel I am meisten bevorzugt, worin R₄ und R₈ je für Wasserstoff stehen und die übrigen Substituenten die obengenannten Bedeutungen haben, und pharmazeutisch verwendbare Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.

Die Verbindungen der Formel I und Salze solcher Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man

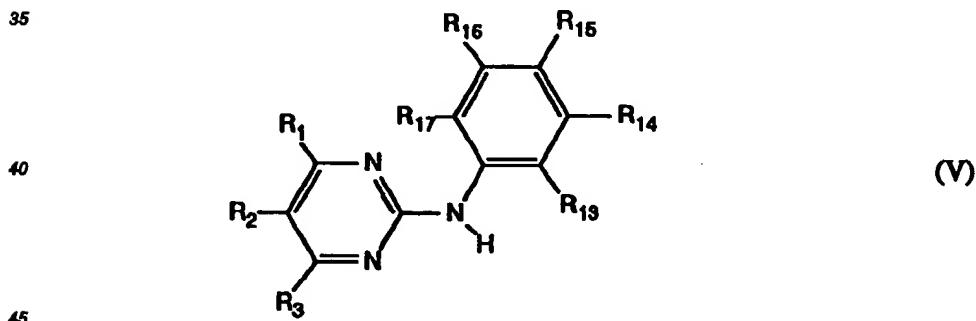
a) eine Verbindung der Formel III,



10 worin R_{11} und R_{12} unabhängig voneinander je für Niederalkyl stehen und R_1 , R_2 und R_3 die obengenannten Bedeutungen haben, wobei in einer Verbindung der Formel III vorhandene funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen erforderlichenfalls in geschützter Form vorliegen, oder ein Salz einer solchen Verbindung mit einer Verbindung der Formel IV,



20 25 worin die Substituenten die obengenannten Bedeutungen haben, wobei in einer Verbindung der Formel IV vorhandene funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Guanidinogruppe erforderlichenfalls in geschützter Form vorliegen, oder mit einem Salz einer solchen Verbindung umsetzt, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet, oder
30 b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin die Reste R_4 , R_5 , R_6 , R_7 und R_8 die obengenannten Bedeutungen mit Ausnahme von Nitro und fluorsubstituiertem Niederalkoxy haben, eine Verbindung der Formel V,



40 45 50 55 worin einer oder zwei der Reste R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} und R_{17} je Amino und die übrigen der Reste R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} und R_{17} unabhängig voneinander je Wasserstoff, Niederalkyl, welches unsubstituiert oder durch freies oder alkyliertes Amino, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Morpholinyl substituiert ist, Niederalkanoyl, Trifluormethyl, freies, verethertes oder verestertes Hydroxy, freies, alkyliertes oder acyliertes Amino oder freies oder verestertes Carboxy bedeuten, und die übrigen Substituenten die obengenannten Bedeutungen haben, wobei in einer Verbindung der Formel V vorhandene funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Aminogruppe(n) erforderlichenfalls in geschützter Form vorliegen, mit einer Verbindung der Formel VI,

60 65 70 HO-C(=X)-(Y)_n-R₁₀ (VI)
worin die Substituenten und Symbole die obengenannten Bedeutungen haben, wobei in einer Verbindung der Formel VI vorhandene funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden HO-C(=X)-Gruppe erforderlichenfalls in geschützter Form vorliegen, oder mit einem reaktionsfähigen Derivat

einer Verbindung der Formel VI umsetzt und vorhandene Schutzgruppen abspaltet, oder
 c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R₁ Pyridyl bedeutet, welches am Stickstoff durch
 Sauerstoff substituiert ist, und worin die übrigen Substituenten und Symbole die obengenannten Bedeu-
 tungen haben, eine Verbindung der Formel I, worin R₁ Pyridyl bedeutet, mit einem geeigneten Oxidations-
 mittel in die N-Oxido-Verbindung überführt,
 5 und wenn erwünscht, eine nach einem der Verfahren a bis c erhaltene Verbindung der Formel I in ihr Salz
 überführt, oder ein erhaltenes Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Verbindung umwandelt.
 Die Durchführung der obengenannten Verfahrensvarianten wird im folgenden näher erläutert:

10 Allgemeines:

Die Endstoffe der Formel I können Substituenten enthalten, die auch als Schutzgruppen in Ausgangsstoffen zur Herstellung anderer Endstoffe der Formel I verwendet werden können. Als "Schutzgruppe" wird daher im Rahmen dieses Textes, wenn aus dem Zusammenhang nicht anders ersichtlich, nur eine solche leicht abspaltbare Gruppe bezeichnet, die nicht Bestandteil des jeweils gewünschten Endstoffes der Formel I ist.

15 Schutzgruppen, ihre Einführung und Abspaltung sind beispielsweise beschrieben in "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, und in "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4. Auflage, Bd. 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974 sowie in Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York 1981. Charakteristisch für Schutzgruppen ist, dass sie leicht, d.h. ohne dass unerwünschte Nebenreaktionen stattfinden, z.B. solvolytisch, reduktiv, photolytisch oder auch unter physiologischen Bedingungen abspaltbar sind.

20 Hydroxyschutzgruppen sind z.B. Acylreste, wie gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, substituiertes Niederalkanoyl, wie 2,2-Dichloracetyl, oder Acylreste von Kohlensäurehalbestern, insbesondere tert.-Butyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyloxycarbonyl, z.B. 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, oder Diphenylmethoxycarbonyl, oder 2-Halogen-niederalkoxycarbonyl, wie 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, ferner Trityl oder Formyl, oder organische Silyl- oder Stannylreste, ferner leicht abspaltbare verethernde Gruppen, wie tert.-Niederalkyl, z.B. tert.-Butyl, 2-oxa-oder 2-thia-aliphatische oder -cycloaliphatische Kohlenwasserstoffreste, in erster Linie 1-Niederalkoxyniederalkyl oder 1-Niederalkylthioniederalkyl, z.B. Methoxymethyl, 1-Methoxy-ethyl, 1-Ethoxy-ethyl, Methylthiomethyl, 1-Methylthioethyl oder 1-Ethylthioethyl, oder 2-Oxa- oder 2-Thiacycloalkyl mit 5-6 Ringatomen, z.B. Tetrahydrofuryl oder 2-Tetrahydropyranyl oder entsprechende Thia-analoga, sowie gegebenenfalls substituiertes 1-Phenylniederalkyl, wie gegebenenfalls substituiertes Benzyl oder Diphenylmethyl, wobei als Substituenten der Phenylreste z.B. Halogen, wie Chlor, Niederalkoxy, wie Methoxy und/oder Nitro in Frage kommen.

25 Eine geschützte Aminogruppe kann z.B. in Form einer leicht spaltbaren Acylamino-, Arylmethylamino-, verätherten Mercaptoamino-, 2-Acylnieder-alk-1-en-yl-amino-, Silyl- oder Stannylaminogruppe oder als Azi-dogruppe vorliegen.

30 In einer entsprechenden Acylaminogruppe ist Acyl beispielsweise der Acylrest einer organischen Carbonsäure mit z.B. bis zu 18 Kohlenstoffatomen, insbesondere einer gegebenenfalls, z.B. durch Halogen oder Aryl, substituierten Alkancarbonsäure oder gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, Niederalkoxy oder Nitro, substituierten Benzoesäure, oder eines Kohlensäurehalbesters. Solche Acylgruppen sind beispielsweise Niederalkanoyl, wie Formyl, Acetyl oder Propionyl, Halogeniederalkanoyl, wie 2-Halogenacetyl, insbesondere 2-Chlor-, 2-Brom-, 2-Iod-, 2,2,2-Trifluor- oder 2,2,2-Trichloracetyl, gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, Niederalkoxy oder Nitro substituiertes Benzoyl, z.B. Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Methoxybenzoyl oder 4-Nitrobenzoyl, oder in 1-Stellung des Niederalkylrestes verzweigtes oder in 1- oder 2-Stellung geeignet substituiertes Niederalkoxycarbonyl, insbesondere tert.-Niederalkoxycarbonyl, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl, Arylmethoxycarbonyl mit einem oder zwei Arylresten, die vorzugsweise gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkyl, insbesondere tert.-Niederalkyl, wie tert.-Butyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Hydroxy, Halogen, z.B. Chlor, und/oder Nitro, mono- oder polysubstituiertes Phenyl darstellen, wie gegebenenfalls substituiertes Benzyloxycarbonyl, z.B. 4-Nitro-benzyloxycarbonyl, oder substituiertes Diphenylmethoxycarbonyl, z.B. Benzhydryloxycarbonyl oder Di-(4-methoxyphenyl)-methoxycarbonyl, Arylmethoxycarbonyl, worin die Aroylgruppe vorzugsweise gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, wie Brom, substituiertes Benzoyl darstellt, z.B. Phenacyloxycarbonyl, 2-Halogen-niederalkoxycarbonyl, z.B. 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2-Bromethoxycarbonyl oder 2-Iodethoxycarbonyl, oder 2-(trisubstituiertes Silyl)-ethoxycarbonyl, worin die Substituenten unabhängig voneinander je einen gegebenenfalls substituierten, z.B. durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Aryl, Halogen oder Nitro substituierten, aliphatischen, araliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 15 C-Atomen, wie entsprechendes, gegebenenfalls substituiertes Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Cydoalkyl oder Phenyl, bedeuten, z.B. 2-Triniederalkylsilylethoxycarbonyl, wie 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl oder 2-(Di-n-butyl-methyl-silyl)-ethoxycarbonyl, oder 2-Triarylsilylethoxycarbonyl, wie 2-Triphenylsilylethoxycarbonyl.

Weitere, als Aminoschutzgruppen in Frage kommende Acylreste sind auch entsprechende Reste organischer Phosphor-, Phosphan- oder Phosphinsäuren, wie Diniederalkylphosphoryl, z.B. Dimethylphosphoryl, Diethylphosphoryl, Di-n-propylphosphoryl oder Diisopropylphosphoryl, Dicyclohexylphosphoryl, z.B. Dicyclohexylphosphoryl, gegebenenfalls substituiertes Diphenylphosphoryl, z.B. Diphenylphosphoryl, gegebenenfalls, z.B. durch Nitro substituiertes Di-(phenylniederalkyl)-phosphoryl, z.B. Dibenzylphosphoryl oder Di-(4-nitrobenzyl)-phosphoryl, gegebenenfalls substituiertes Phenyoxy-phenyl-phosphonyl, z.B. Phenyoxyphenyl-phosphonyl, Diniederalkylphosphinyl, z.B. Diethylphosphinyl, oder gegebenenfalls substituiertes Diphenylphosphinyl, z.B. Diphenylphosphinyl.

In einer Arylmethylaminogruppe, die eine Mono-, Di- oder insbesondere Triarylmethylaminogruppe darstellt, sind die Arylreste insbesondere gegebenenfalls substituierte Phenylreste. Solche Gruppen sind beispielsweise Benzyl-, Diphenylmethyl- und insbesondere Tritylamino.

Eine verätherte Mercaptogruppe in einer mit einem solchen Rest geschützten Aminogruppe ist in erster Linie Arylthio oder Arylniederalkylthio, worin Aryl insbesondere gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkyl, wie Methyl oder tert.-Butyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor, und/oder Nitro substituiertes Phenyl ist. Eine entsprechende Aminoschutzgruppe ist z.B. 4-Nitrophenylthio.

In einem als Aminoschutzgruppe verwendbaren 2-Acyl-niederalk-1-en-1-ylrest ist Acyl z.B. der entsprechende Rest einer Niederalkancarbonsäure, einer gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkyl, wie Methyl oder tert.-Butyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor, und/oder Nitro substituierten Benzoesäure, oder insbesondere eines Kohlensäurehalbesters, wie eines Kohlensäure-niedealkylhalbesters. Entsprechende Schutzgruppen sind in erster Linie 1-Niederalkanoyl-prop-1-en-2-yl, z.B. 1-Acetyl-prop-1-en-2-yl, oder 1-Niederalkoxycarbonyl-prop-1-en-2-yl, z.B. 1-Ethoxycarbonyl-prop-1-en-2-yl.

Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind Acylreste von Kohlensäurehalbestern, insbesondere tert.-Butyloxycarbonyl, gegebenenfalls, z.B. wie angegeben, substituiertes Benzyloxycarbonyl, z.B. 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, oder Diphenylmethoxycarbonyl, oder 2-Halogenniederalkoxycarbonyl, wie 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, ferner Trityl oder Formyl. Die Abspaltung der Schutzgruppen, die nicht Bestandteil des gewünschten Endprodukts der Formel I sind, erfolgt in an sich bekannter Weise, z.B. mittels Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, Alkoholyse oder Acidolyse, oder mittels Reduktion, insbesondere Hydrogenolyse oder chemische Reduktion, gegebenenfalls stufenweise oder gleichzeitig.

Eine geschützte Aminogruppe setzt man in an sich bekannter und je nach Art der Schutzgruppen in verschiedenartiger Weise, vorzugsweise mittels Solvolyse oder Reduktion, frei. 2-Halogen-niederalkoxycarbonylamino (gegebenenfalls nach Umwandlung einer 2-Brom-niederalkoxycarbonylaminoegruppe in eine 2-Iod-niederalkoxycarbonylaminoegruppe), Aroylmethoxycarbonylamino oder 4-Nitrobenzyloxycarbonylamino kann z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten chemischen Reduktionsmittel, wie Zink in Gegenwart einer geeigneten Carbonsäure, wie wässriger Essigsäure, gespalten werden. Aroylmethoxycarbonylamino kann auch durch Behandeln mit einem nucleophilen, vorzugsweise salzbildenden Reagens, wie Natriumthiophenolat, und 4-Nitrobenzyloxycarbonylamino auch durch Behandeln mit einem Alkalimetall-, z.B. Natriumdithionit, gespalten werden. Gegebenenfalls substituiertes Diphenylmethoxycarbonylamino, tert.-Niederalkoxycarbonylamino oder 2-trisubstituiertes Silylethoxycarbonylamino kann durch Behandeln mit einer geeigneten Säure, z.B. Ameisen- oder Trifluoressigsäure, gegebenenfalls substituiertes Benzyloxycarbonylamino z.B. mittels Hydrogenolyse, d.h. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Hydrierkatalysators, wie eines Palladiumkatalysators, gegebenenfalls substituiertes Triaryl-methylamino oder Formylamino z.B. durch Behandeln mit einer Säure, wie Mineralsäure, z.B. Chlорwasserstoffsäure, oder einer organischen Säure, z.B. Ameisen-, Essig- oder Trifluoressigsäure, gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser, gespalten werden, und eine mit einer organischen Silylgruppe geschützte Aminogruppe kann z.B. mittels Hydrolyse oder Alkoholyse freigesetzt werden. Eine durch 2-Halogenacetyl, z.B. 2-Chloracetyl, geschützte Aminogruppe kann durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart einer Base, oder mit einem Thiolatsalz, wie einem Alkalimetallthiolat, des Thioharnstoffs und anschliessende Solvolyse, wie Alkoholyse oder Hydrolyse, des entstandenen Kondensationsprodukts freigesetzt werden. Eine durch 2-substituiertes Silylethoxycarbonyl geschützte Aminogruppe kann auch durch Behandeln mit einem Fluoridanionen liefernden Salz der Fluorwasserstoffsäure in die freie Aminogruppe übergeführt werden.

Eine durch eine geeignete Acylgruppe, eine organische Silylgruppe oder durch gegebenenfalls substituiertes 1-Phenylniederalkyl geschützte Hydroxygruppe kann analog einer entsprechend geschützten Aminogruppe freigesetzt. Durch gegebenenfalls substituiertes 1-Phenylniederalkyl, z.B. Benzyl, geschütztes Hydroxy wird vorzugsweise durch katalytische Hydrierung, z.B. in Gegenwart eines Palladium-auf-Kohle-Katalysators, freigesetzt. Eine durch 2,2-Dichloracetyl geschützte Hydroxygruppe wird z.B. durch basische Hydrolyse, eine durch tert.-Niederalkyl oder durch einen 2-oxa- oder 2-thia-aliphatischen oder -cycloaliphatischen Kohlenwasserstoffrest veretherte Hydroxygruppe durch Acidolyse, z.B. durch Behandeln mit einer Mineralsäure oder einer starken Carbonsäure, z.B. Trifluoressigsäure, freigesetzt. Mit einem organischen

Silyrest, z.B. Trimethylsilyl, verethertes Hydroxy kann auch mit einem Fluoridanionen liefernden Salz der Fluorwasserstoffsäure, z.B. Tetrabutylammoniumfluorid, freigesetzt werden.

Verfahren a:

5

Vorzugsweise stehen R_{11} und R_{12} je für Methyl.

Freie funktionelle Gruppen in einer Verbindung der Formel III, die vorteilhaftweise durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind, sind insbesondere Aminogruppen im Rest R_1 , sowie die Iminogruppe von 1H-Indolyl. Letztere kann z.B. durch Benzyl geschützt sein.

10

Freie funktionelle Gruppen in einer Verbindung der Formel IV, die vorteilhaftweise durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind, sind insbesondere Amino-, aber auch Hydroxy- und Carboxygruppen.

Ein Salz einer Verbindung der Formel IV ist vorzugsweise ein Säureadditionssalz, z.B. ein Nitrat oder eines der für die Endstoffe der Formel I genannten Säureadditionssalze.

15

Die Reaktion wird in einem geeigneten Lösungs- oder Suspensionsmittel, z.B. einem geeigneten Alkohol, wie 2-Methoxy-ethanol oder einem geeigneten Niederalkanol, z.B. Isopropanol, bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur (ca. 20 °C) und 150 °C, z.B. unter Rückfluss, durchgeführt. Insbesondere wenn die Verbindung der Formel IV als Salz eingesetzt wird, wird dieses Salz, vorzugsweise in situ, durch Zugabe einer geeigneten Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, z.B. Natriumhydroxid, in die freie Verbindung überführt.

20

Vorzugsweise geht man von Verbindungen der Formel IV aus, worin einer oder zwei der Reste R_4 , R_5 , R_6 , R_7 und R_8 je Nitro und die übrigen der Reste R_4 , R_5 , R_6 , R_7 und R_8 unabhängig voneinander je Wasserstoff, Niederalkyl, welches unsubstituiert oder durch freies oder alkyliertes Amino, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Morpholinyl substituiert ist, Niederalkanoyl, Trifluormethyl, freies, verethertes oder veresteretes Hydroxy, freies, alkyliertes oder acyierte Amino oder freies oder veresteretes Carboxy bedeuten.

25

Das Ausgangsmaterial der Formel III erhält man durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VII,

25



30

worin die Substituenten die obengenannten Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel VIII,

35



40

worin R_{18} und R_{19} je für Niederalkyl stehen und die übrigen Substituenten die obengenannten Bedeutungen haben, analog wie beschrieben in der Europäischen Patentanmeldung mit der Veröffentlichungsnummer 233461. Typische Vertreter einer Verbindung der Formel VIII sind N,N-Dimethyl-formamid-dimethylacetal und N,N-Dimethyl-acetamiddimethylacetal. Die Reaktion erfolgt bei mehrstündigem, z.B. 4-24stündigem Erwärmen der Reaktanden der Formeln VII und VIII, in Abwesenheit oder, falls erforderlich, Anwesenheit eines Lösungsmittels auf eine Temperatur zwischen etwa 50 °C und 150 °C.

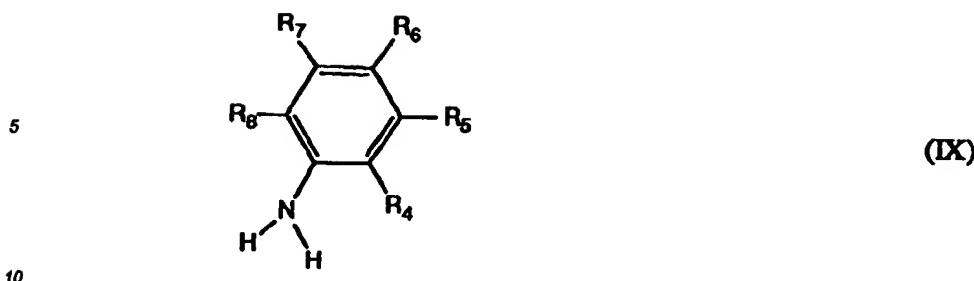
45

Das Ausgangsmaterial der Formel III erhält man alternativ auch durch Umsetzung einer Verbindung der Formel VII mit einem Ester der Formel $R_3-C(=O)-O-CH_2-CH_3$, worin R_3 die obengenannte Bedeutung hat, und Reaktion des erhaltenen Produkts mit einem Amin der Formel $H-N(R_{11})-R_{12}$, worin die Substituenten die obengenannten Bedeutungen haben.

50

Das Ausgangsmaterial der Formel IV erhält man in Form eines Säureadditionssalzes durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IX,

55



15. worin die Substituenten die obengenannten Bedeutungen haben, mit Cyanamid ($\text{NC}-\text{NH}_2$). Die Reaktion erfolgt in einem geeigneten Lösungs- oder Suspensionsmittel, z.B. einem geeigneten Alkohol, z. B. einem geeigneten Niederalkanol, wie Ethanol, in Gegenwart äquimolarer Mengen der salzbildenden Säure bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und 150 °C, z.B. unter Rückfluss.

Verfahren b:

20. Freie funktionelle Gruppen in einer Verbindung der Formel V oder VI, die vorteilhafterweise durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind, sind insbesondere Amino-, aber auch Hydroxy- und Carboxygruppen, die an der gewünschten Reaktion nicht teilnehmen sollen, z.B. Amino im Rest R_1 .

Ein reaktionsfähiges Derivat einer Verbindung der Formel VI, worin X für Oxo steht, ist insbesondere ein reaktionsfähiger (aktivierter) Ester, ein reaktionsfähiges Anhydrid oder ein reaktionsfähiges cyclisches Amid. Analoges gilt für die Derivate, worin X eine der übrigen obengenannten Bedeutungen hat.

25. Reaktionsfähige (aktivierte) Ester einer Säure der Formel VI sind insbesondere am Verknüpfungskohlenstoffatom des veresterten Restes ungesättigte Ester, z.B. vom Vinylester-Typ, wie eigentliche Vinylester (die man z.B. durch Umesterung eines entsprechenden Esters mit Vinylacetat erhalten kann; Methode des aktivierten Vinylesters), Carbamoylvinylester (die man z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem Isoxazoliumreagens erhalten kann; 1,2-Oxazolium- oder Woodward-Methode), oder 1-Niederalkoxyvinylester (die man z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem Niederalkoxyacetylen erhalten kann; Ethoxyacetylen-Methode), oder Ester vom Amidotyp, wie N,N'-disubstituierte Amidinoester (die man z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem geeigneten N,N'-disubstituierten Carbodiimid, z.B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, erhalten kann; Carbodiimid-Methode), oder N,N-disubstituierte Amidinoester (die man z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem N,N-disubstituierten Cyanamid erhalten kann; Cyanamid-Methode), geeignete Arylester, insbesondere durch Elektronen-anziehende Substituenten geeignet substituierte Phenylester (die man z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem geeigneten substituierten Phenol, z.B. 4-Nitrophenol, 4-Methylsulfonyl-phenol, 2,4,5-Trichlorphenol, 2,3,4,5,6-Pentachlorphenol oder 4-Phenyldiazophenol, in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid, erhalten kann; Methode der aktivierten Arylester), Cyanmethylester (die man z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit Chloracetonitril in Gegenwart einer Base erhalten kann; Cyanmethylester-Methode), Thloester, insbesondere gegebenenfalls, z.B. durch Nitro, substituierte Phenylthioester (die man z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit gegebenenfalls, z. B. durch Nitro, substituierten Thiophenolen, u.a. mit Hilfe der Anhydrid- oder Carbodiimid-Methode, erhalten kann; Methode der aktivierten Thioester), Amino- oder Amidoester (die man z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einer N-Hydroxy-amino- bzw. N-Hydroxy-amido-Verbindung, z.B. N-Hydroxy-succinimid, N-Hydroxy-piperidin, N-Hydroxy-phthalimid oder 1-Hydroxy-benztriazol, z.B. nach der Anhydrid- oder Carbodiimid-Methode, erhalten kann; Methode der aktivierten N-Hydroxyester) oder Silylester (die man z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem Silylierungsmittel, z.B. Hexamethydisilazan, erhalten kann und die leicht mit Hydroxy-, nicht aber mit Aminogruppen reagieren).

50. Anhydride einer Säure der Formel VI können symmetrische oder vorzugsweise gemischte Anhydride dieser Säure sein, so z.B. Anhydride mit anorganischen Säuren, wie Säurehalogenide, insbesondere Säurechloride (die man z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit Thionylchlorid, Phosphorpentachlorid oder Oxalylchlorid erhalten kann; Säurechlorimethode), Azide (die man z.B. aus einem entsprechenden Säureester über das entsprechende Hydrazid und dessen Behandlung mit salpetriger Säure erhalten kann; Azidmethode), Anhydride mit Kohlensäurehalbderivaten, wie mit entsprechenden Estern, z.B. Kohlensäureniederalkylhalbestern (die man z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit Halogen-, wie Chlorameisensäure-niederalkylestern oder mit einem 1-Niederalkoxycarbonyl-2-niederalkoxy-1,2-dihydro-chinolin, z.B. 1-Niederalkoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin, erhalten kann; Methode der gemischten O-Alkyl-kohlensäureanh-

dride), oder Anhydride mit dihalogenierter, insbesondere dichlorierter Phosphorsäure (die man z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit Phosphoroxychlorid erhalten kann; Phosphoroxychloridmethode), oder Anhydride mit organischen Säuren, wie gemischte Anhydride mit organischen Carbonsäuren (die man z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit einem gegebenenfalls substituierten Niederalkan - oder Phenylalkancarbonsäurehalogenid, z.B. Phenylessigsäure-, Pivalinsäure- oder Trifluoressigsäurechlorid erhalten kann; Methode der gemischten Carbonsäureanhydride) oder mit organischen Sulfonsäuren (die man z.B. durch Behandeln eines Salzes, wie eines Alkalimetallsalzes, der entsprechenden Säure, mit einem geeigneten organischen Sulfonsäurehalogenid, wie Niederalkan- oder Aryl-, z.B. Methan- oder p-Toluolsulfonsäurechlorid, erhalten kann; Methode der gemischten Sulfonsäureanhydride), sowie symmetrische Anhydride (die man z.B. durch Kondensation der entsprechenden Säure in Gegenwart eines Carbodiimids oder von 1-Diethylaminopropin erhalten kann; Methode der symmetrischen Anhydride).

Geignete cyclische Amide sind insbesondere Amide mit fünfgliedrigen Diazacyclen aromatischen Charakters, wie Amide mit Imidazolen, z.B. Imidazol (die man z.B. durch Behandeln der entsprechenden Säure mit N,N'-Carbonyldiimidazol erhalten kann; Imidazolid-Methode), oder Pyrazolen, z.B. 3,5-Dimethyl-pyrazol (die man z.B. über das Säurehydrazid durch Behandeln mit Acetylaceton erhalten kann; Pyrazolid-Methode).

Derivate von Säuren der Formel VI, die als Acylierungsmittel verwendet werden, können auch *in situ* gebildet werden. So kann man z.B. N,N'-di-substituierte Amidinoester *in situ* bilden, indem man das Gemisch des Ausgangsmaterials der Formel V und der als Acylierungsmittel verwendeten Säure in Gegenwart eines geeigneten N,N-disubstituierten Carbodiimids, z.B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, zur Reaktion bringt. Ferner kann man Amino- oder Amidoester der als Acylierungsmittel verwendeten Säuren in Gegenwart des zu acylierenden Ausgangsmaterials der Formel V bilden, indem man das Gemisch der entsprechenden Säure- und Amino-Ausgangsstoffe in Gegenwart eines N,N'-disubstituierten Carbodiimids, z.B. N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid, und eines N-Hydroxy-amins oder N-Hydroxy-amids, z.B. N-Hydroxysuccinimid, gegebenenfalls in Anwesenheit einer geeigneten Base, z.B. 4-Dimethylamino-pyridin, umsetzt.

Vorzugsweise wird die Reaktion so durchgeführt, dass man ein reaktionsfähiges Carbonsäurederivat einer Verbindung der Formel VI mit einer Verbindung der Formel V umsetzt, worin die an der Reaktion teilnehmende Amino- oder Hydroxygruppe in freier Form vorliegt.

Die Reaktion kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden, wobei die Reaktionsbedingungen in erster Linie davon abhängen, ob und wie die Carboxylgruppe des Acylierungsmittels aktiviert ist, üblicherweise in Gegenwart eines geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittels oder eines Gemisches von solchen, und, falls notwendig, in Gegenwart eines Kondensationsmittels, das z.B., wenn die an der Reaktion teilnehmende Carboxylgruppe als Anhydrid vorliegt, auch ein Säure-bindendes Mittel sein kann, unter Kühlung oder Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa -30°C bis etwa +150°C, insbesondere von etwa 0°C bis +100°C, vorzugsweise von Raumtemperatur (ca. +20°C) bis +70°C, in einem offenen oder geschlossenen Reaktionsgefäß und/oder in der Atmosphäre eines Inertgases, z.B. Stickstoff. Uebliche Kondensationsmittel sind z.B. Carbodiimide, beispielsweise N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Dicyclohexyl- oder N-Ethyl-N'(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, geeignete Carbonylverbindungen, beispielsweise Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen, z.B. 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3'-sulfonat und 2-tert-Butyl-5-methyl-1-oxazolium-perchlorat, oder eine geeignete Acylaminoverbindung, z.B. 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin. Uebliche säurebindende Kondensationsmittel sind z.B. Alkalimetallcarbonate oder -hydrogen-carbonate, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat (üblicherweise zusammen mit einem Sulfat), oder organische Basen, wie üblicherweise Pyridin oder sterisch gehinderte Triniederalkylamine, z.B. N,N-Diisopropyl-N-ethyl-amin.

Das Ausgangsmaterial der Formel V erhält man durch Reduktion der Nitrogruppe(n) in einer Verbindung der Formel I, worin einer oder zwei der Reste R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ je Nitro bedeuten. Diese Reduktion kann z.B. durch katalytische Hydrierung in einem geeigneten Lösungsmittel, wie einem geeigneten acyclischen oder cyclischen Ether, wie in Tetrahydrofuran, durchgeführt werden. Als Hydrierkatalysator verwendet man vorzugsweise Palladium auf Aktivkohle (5 %) und führt in diesem Fall die Hydrierung vorzugsweise unter Normaldruck durch.

60

Verfahren c:

Ein geeignetes Oxidationsmittel zur Überführung einer Verbindung der Formel I, worin R₁ Pyridyl bedeutet, in die N-Oxido-Verbindung ist vorzugsweise eine geeignete Persäure, z.B. eine geeignete Perbenzoësäure, wie insbesondere m-Chlor-perbenzoësäure. Die Reaktion wird in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie vorzugsweise Methylchlorid, bei Temperaturen zwischen etwa -20°C und +150 °C, hauptsächlich zwischen etwa 0°C und dem Siedepunkt des betreffenden Lösungsmittels, im allgemeinen unterhalb von +100°C, und vorzugsweise bei Raumtemperatur oder leicht erhöhter Temperatur (20°C-

70°C) durchgeführt.

Säureadditionsalze von Verbindungen der Formel I erhält man in üblicher Weise, z.B. durch Behandeln mit einer Säure oder einem geeigneten Anionenaustauschreagens.

5 Säureadditionsalze können in üblicher Weise in die freien Verbindungen überführt werden, z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten basischen Mittel.

Gemische von Isomeren können in an sich bekannter Weise, z.B. durch fraktonierte Kristallisation, Chromatographie etc. in die einzelnen Isomeren aufgetrennt werden.

10 Die oben beschriebenen Verfahren, inklusive die Verfahren zur Abspaltung von Schutzgruppen und die zusätzlichen Verfahrensmassnahmen, werden, wenn nicht anders angegeben, in an sich bekannter Weise, z.B. in An- oder Abwesenheit von vorzugsweise inerten Lösungs- und Verdünnungsmitteln, wenn notwendig, in Anwesenheit von Kondensationsmitteln oder Katalysatoren, bei erniedrigter oder erhöhter Temperatur, z.B. in einem Temperaturbereich von etwa -20°C bis etwa 150°C, insbesondere von etwa 0°C bis etwa +70°C, vorzugsweise von etwa +10°C bis etwa +50°C, hauptsächlich bei Raumtemperatur, in einem geeigneten Gefäß und erforderlichenfalls in einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre, durchgeführt.

15 15 Dabei sind unter Berücksichtigung aller im Molekül befindlichen Substituenten, wenn erforderlich, z.B. bei Anwesenheit leicht hydrolysierbarer Reste, besonders schonende Reaktionsbedingungen, wie kurze Reaktionszeiten, Verwendung von milden sauren oder basischen Mitteln in niedriger Konzentration, stöchiometrische Mengenverhältnisse, Wahl geeigneter Katalysatoren, Lösungsmittel, Temperatur- und/oder Druckbedingungen, anzuwenden.

20 20 Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, bei denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Verfahrensschritte durchführt oder das Verfahren auf irgendeiner Stufe abbricht oder einen Ausgangsstoff unter den Reaktionsbedingungen bildet oder in Form eines reaktionsfähigen Derivats oder Salzes verwendet. Dabei geht man vorzugsweise von solchen Ausgangsstoffen aus, die verfahrensgemäß zu den oben als besonders wertvoll beschriebenen Verbindungen führen.

25 25 Neue Ausgangsstoffe und/oder Zwischenprodukte sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Vorzugsweise werden solche Ausgangsstoffe verwendet und die Reaktionsbedingungen so gewählt, dass man zu den in dieser Anmeldung als besonders bevorzugt aufgeführten Verbindungen gelangt.

30 30 Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Behandlung von Warmblütern, die an einer Tumorerkrankung leiden, wobei man Warmblütern, die einer solchen Behandlung bedürfen, eine wirksame tumorhemmende Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes davon verabreicht. Die Erfindung betrifft außerdem die Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes davon zur Hemmung der PDGF-Rezeptor-Kinase oder die Verwendung einer Verbindung der Formel I, worin R₄ und R₆ je Wasserstoff bedeuten, oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes davon zur Hemmung der Proteinkinase C bei Warmblütern oder zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur Anwendung zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers. Dabei werden an einen Warmblüter von etwa 70 kg Körpergewicht je nach Spezies, Alter, individuellem Zustand, Applikationsweise und dem jeweiligen Krankheitsbild wirksame Dosen, z.B. tägliche Dosen von etwa 1-1000 mg, insbesondere 50-500 mg verabreicht.

35 40 Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die eine wirksame Menge, insbesondere eine zur Prophylaxe oder Therapie einer der obengenannten Krankheiten wirksame Menge, der Aktivsubstanz zusammen mit pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen enthalten, die sich zur topischen, enteralen, z.B. oralen oder rektalen, oder parenteralen Verabreichung eignen, und anorganisch oder organisch, fest oder flüssig sein können. Zur oralen Verabreichung verwendet man insbesondere Tabletten oder Gelatinekapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z.B. Lactose, Dextrose, Sukrose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycerin, und/oder Schmiermitteln, z.B. Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol, enthalten. Tabletten können ebenfalls Bindemittel, z.B. Magnesiumaluminiumsilikat, Stärken, wie Mais-, Weizen- oder Reisstärke, Gelatine, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, z.B. Stärken, Agar, Alginäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, und/oder Brausemischungen, oder Adsorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Süßmittel enthalten. Ferner kann man die pharmakologisch wirksamen Verbindungen der vorliegenden Erfindung in Form von parenteral verabreichbaren Präparaten oder von Infusionslösungen verwenden. Solche Lösungen sind vorzugsweise isotonische wässrige Lösungen oder Suspensionen, wobei diese z.B. bei lyophilisierten Präparaten, welche die Wirksubstanz allein oder zusammen mit einem Trägermaterial, z.B. Mannit, enthalten, vor Gebrauch hergestellt werden können. Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, z.B. Konservier-, Stabilisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Drucks und/oder Puffer enthalten. Die

vorliegenden pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, weitere pharmakologisch wirksame Stoffe, wie Antibiotika, enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren, hergestellt und enthalten von etwa 1 % bis 100 %, insbesondere von etwa 1 % bis etwa 20 %, des bzw. der Aktivstoffe.

- 5 Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die Erfindung, ohne sie in irgendeiner Form einzuschränken. Die R_f-Werte werden auf Kieselgeldünnenschichtplatten (Firma Merck, Darmstadt, Deutschland) ermittelt. Das Verhältnis der Laufmittel in den verwendeten Laufmittelgemischen zueinander ist in Volumenanteilen (V/V), Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben.

10 Abkürzungen:

HV: Hochvakuum

RT: Raumtemperatur

n: normal (geradkettig)

- 15 Beispiel 1: Zu einer Lösung von 30 g (0,17 Mol) 3-Dimethylamino-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-on [beschrieben in EP-A-0 233 461] in 250 ml Isopropanol werden 41,3 g (0,17 Mol) 3-Nitro-phenyl-guanidin-nitrat, aufgeschlämmt in 50 ml Isopropanol, zugegeben. Nach der Zugabe von 7,49 g (0,19 Mol) Natriumhydroxid wird die gelbe Suspension 8 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf 0° wird abfiltriert und mit 200 ml Isopropanol nachgewaschen. Das Nutschgut wird in 300 ml Wasser aufgeschlämmt und 30 Min. röhren gelassen, filtriert und mit 200 ml Wasser gewaschen. Nach nochmaligem Aufschlämmen in 200 ml Ethanol und Waschen mit 200 ml Ethanol-Diethylether (1:1) erhält man N-(3-Nitro-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin; Smp. 212-213°, R_f = 0,75 (Chloroform:Methanol = 9:1).

Das Ausgangsmaterial erhält man folgendermassen:

- 20 Stufe 1.1: Zu einer gelben Suspension von 82,88g (0,6 Mol) 3-Nitro-anilin 200 ml Ethanol werden 42 ml (0,6 Mol) Salpetersäure (65%ig) zugetropft. Nachdem die exotherme Reaktion abgeklungen ist, gibt man 75,7 g (0,9 Mol) Cyanamid (50% in Wasser) zu und kocht die Reaktionsmischung 21 Stunden am Rückfluss. Nach dem Abkühlen auf 0° wird abfiltriert und sechsmal mit Ethanol-Diethylether (1:1) nachgewaschen. Nach dem Trocknen am HV bei 40° erhält man 3-Nitro-phenyl-guanidin-nitrat; Smp. 205-207°.

- 25 Stufe 1.2: 8 g (0,35 Mol) Natrium werden in 260 ml Toluol vorgelegt und bei 100° mit einem Vibromischer suspendiert. Nach dem Abkühlen auf 0° werden unter Kühlung 17 ml (0,42 mol) Methanol zugetropft und anschliessend wird 45 Min. bei 75° gerührt. Bei 25° wird unter Eiskühlung eine Lösung aus 38,5 ml (0,35 Mol) 3-Acetyl-pyridin, und 28 ml (0,35 Mol) Ameisensäureethylester in 300 ml Toluol innerhalb von 45 Min. zugetropft. Die gelbe Suspension wird 16 Std. bei 25° gerührt und anschliessend mit 23,7 g (0,52 Mol) Dimethylamin versetzt. Nach der Zugabe von 100 ml Toluol wird 45 Min. bei 25° gerührt, dann bei 0° eine Lösung aus 20 ml Essigsäure in 150 ml Toluol innerhalb von 30 Min. zugetropft und anschliessend 1 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf 25° wird abfiltriert, mit 500 ml Toluol-Hexan (1:1) gewaschen und das Filtrat bis zum Beginn der Kristallisation eingeengt. Abkühlen auf 0°, Abfiltrieren und Trocknen bei 80 ° im HV ergibt 3-Dimethylamino-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-on; Smp. 81-82°.

- 30 Beispiel 2: 100 mg (0,38 mMol) N-(3-Amino-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin werden in 5ml Pyridin gelöst, mit 58,5 µl (0,46mmol) 4-Chlor-benzoylchlorid versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 10 ml Wasser versetzt, auf 0° gekühlt und abfiltriert. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen erhält man N-[3-(4-Chlorbenzoylamido)-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin; Smp. 238-240°, R_f = 0,66 (Chloroform:Methanol = 9:1).

Das Ausgangsmaterial erhält man folgendermassen:

- 35 Stufe 2.1: Eine Suspension von 17,0 g (0,058 Mol) N-(3-Nitro-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin in 1700 ml Tetrahydrofuran wird mit 1,7 g Palladium auf Aktivkohle (5 %) unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck während 21 Stunden gerührt. Die Suspension wird filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Das zurückgebliebene gelbe Festprodukt wird über Nacht in 200 ml Methylenchlorid geführt. Nach der Filtration und dem Trocknen erhält man N-(3-Amino-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin; Smp. 89-90°, R_f = 0,38 (Chloroform:Methanol = 9:1).

- 40 Beispiel 3: Eine Lösung von 100 mg (0,38 mMol) N-(3-Amino-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin in 5 ml Pyridin wird mit 53 µl (0,46 mMol) Benzoylchlorid versetzt und unter einer Stickstoffatmosphäre während 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 10 ml Wasser versetzt, auf 0° abgekühlt, abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Nach dem Trocknen am HV erhält man N-(3-Benzoylamidophenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin; Smp. 207-209°, R_f = 0,53 (Chloroform:Methanol = 9:1).

- 45 Beispiel 4: Eine Lösung von 100 mg (0,38 mMol) N-(3-Amino-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin und 59 mg (0,46 mMol) 2-Pyridincarbonsäurechlorid in 5 ml pyridin wird bei RT unter Stickstoff während 24 Std. gerührt. Nach der Zugabe von 30 mg (0,23 mMol) 2-Pyridincarbonsäurechlorid wird 18 Stunden gerührt, dann

gibt man weitere 25mg (0,19 mMol) 2-Pyridincarbonsäurechlorid zu und lässt 72 Std. bei 25° röhren. Nach der Zugabe von 10 ml Wasser und Abkühlen auf 0° wird abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Eine chromatographische Trennung (Kieselgel, CHCl₃/MeOH = 9:1) ergibt N-[3-(2-Pyridyl)-carboxamido-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin; Smp. 187-190°, R_f = 0,58 (Chloroform:Methanol = 9:1).

5 Beispiel 5: Analog Beispiel 4 wird aus 3-Pyridincarbonsäurechlorid das N-[3-(3-Pyridyl)-carboxamido-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin hergestellt; Smp. 217-220°, R_f = 0,29 (Chloroform:Methanol = 9:1).

6 Beispiel 6: Analog Beispiel 4 wird aus 4-Pyridincarbonsäurechlorid das N-[3-(4-Pyridyl)-carboxamido-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin synthetisiert; Smp. 224-226°, R_f = 0,29 (Chloroform:Methanol = 9:1).

7 Beispiel 7: Eine Lösung von 100 mg (0,38 mMol) N-(3-Amino-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin in 5 ml Pyridin wird mit 63 µl (0,46 mMol) Pentafluor-benzoylchlorid versetzt und unter Stickstoff bei RT während 17 Std. gerührt. Die braune Reaktionslösung wird mit 10 ml Wasser versetzt, auf 0° abgekühlt und abfiltriert. Der Rückstand wird aus Ethanol-Aceton umkristallisiert und ergibt das kristalline Produkt N-(3-Pentafluorbenzoylamido-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin; Smp. 234-244°, R_f = 0,41 (Chloroform:Methanol 9:1).

8 Beispiel 8: 28 mg (0,19 mMol) Phthalsäureanhydrid werden zu einer Lösung von 50 mg (0,19 mMol) N-(3-Amino-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin 1 ml Pyridin gegeben. Nach 2,5 Stunden wird die gelbe Reaktionslösung mit weiteren 14 mg (0,095 mMol) Phthalsäureanhydrid versetzt und während 20 Std. bei 25° gerührt. Die Suspension wird filtriert, mit wenig kaltem Pyridin gewaschen. Der Rückstand wird zweimal mit je 2,5 ml absolutem Ethanol digeriert und ergibt N-[3-(2-carboxy-benzoylamido)-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin; Smp. 208-209°, R_f = 0,07 (Chloroform:Methanol = 9:1).

9 Beispiel 9: Eine Lösung von 100 mg (0,38 mMol) N-(3-Amino-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin und 105 µl (0,46 mMol) Capronsäureanhydrid in 5 ml Pyridin wird 24 Std. bei 25° unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt und dann am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird mit einer Flash-Chromatographie (Kieselgel, Chloroform:Methanol 95:5) gereinigt, worauf man N-(3-n-Hexanoylamido-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin erhält; Smp. 180-184°, R_f = 0,78 (Chloroform:Methanol = 9:1).

10 Beispiel 10: 1 g (5,68 mMol) 3-Dimethylamino-1-(2-pyridyl)-2-propen-1-on [EP-A-233461] wird in 8 ml Isopropanol gelöst und mit 1,38 g (5,68 mMol) 3-Nitrophenylguanidin-Nitrat versetzt. Nach der Zugabe von 0,25g (6,24 mMol) Natriumhydroxid wird die gelbe Suspension 20 Std. am Rückfluss erhitzt, anschliessend auf 0° abgekühlt, abfiltriert und mit 30 ml Isopropanol nachgewaschen. Das Nutschgut wird 20 Min. in 15 ml Ethanol gerührt, abfiltriert und mit wenig kaltem Ethanol gewaschen. Man erhält N-(3-Nitro-phenyl)-4-(2-pyridyl)-2-pyrimidinamin; Smp. 213-219°.

11 Beispiel 11: Zu einer Lösung von 1 g (5,68 mMol) 3-Dimethylamino-1-(4-pyridyl)-2-propen-1-on [U.S. Patent 4281000] in 8 ml Isopropanol werden 1,38 g (5,68 mMol) 3-Nitro-phenylguanidin-Nitrat und 0,25 g (6,24 mMol) Natriumhydroxid zugegeben. Die gelbe Suspension wird 20 Std. am Rückfluss erhitzt und anschliessend auf 0° abgekühlt. Nach dem Waschen mit 30 ml Isopropanol wird das Nutschgut nacheinander in 15 ml Ethanol und dann in 15 ml Wasser aufgeschlämmt und jeweils abfiltriert. Nach dem Trocknen am HV erhält man N-(3-Nitro-phenyl)-4-(4-pyridyl)-2-pyrimidinamin; Smp. 282-284°.

12 Beispiel 12: Analog Beispiel 2 wird aus 2-Methoxy-benzoylchlorid das N-[3-(2-Methoxy-benzoylamido)-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin hergestellt; Smp. 115-117°, R_f = 0,76 (Chloroform:Methanol = 9:1).

13 Beispiel 13: Analog Beispiel 2 wird aus 4-Fluor-benzoylchlorid das N-[3-(4-Fluorbenzoylamido)-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin hergestellt; Smp.: 215-216°, R_f = 0,34 (Chloroform:Methanol = 9:1).

14 Beispiel 14: Analog Beispiel 2 wird aus 4-Cyano-benzoylchlorid das N-[3-(4-Cyanobenzoylamido)-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin hergestellt; Smp. 220-222°, R_f = 0,31 (Chloroform:Methanol = 9:1).

15 Beispiel 15: Analog Beispiel 2 wird aus 2-Thiophencarbonsäurechlorid das N-[3-(2-Thienylcarboxamido)-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin hergestellt; Smp. 139-141°, R_f = 0,35 (Chloroform:Methanol = 9:1).

16 Beispiel 16: Analog Beispiel 2 wird aus Cyclohexancarbonsäurechlorid das N-(3-Cyclohexylcarboxamido-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin hergestellt; Smp. 205-206°, R_f = 0,36 (Chloroform:Methanol = 9:1).

17 Beispiel 17: Analog Beispiel 2 wird aus 4-Methyl-benzoylchlorid das N-[3-(4-Methylbenzoylamido)-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin hergestellt; Smp. 214-216°, R_f = 0,64 (Chloroform:Methanol = 9:1).

18 Beispiel 18: Analog Beispiel 2 wird bei der Behandlung von 100 mg (0,38 mMol) N-(3-Amino-phenyl)-4-(4-pyridyl)-2-pyrimidinamin mit 58 µl (0,46 mMol) 4-Chlor-benzoylchlorid das N-[3-(4-Chlor-benzoylamido)-phenyl]-4-(4-pyridyl)-2-pyrimidinamin hergestellt; Smp. 258-261°, R_f = 0,37 (CHCl₃:Methanol = 9:1).

Das Ausgangsmaterial erhält man folgendermassen:

19 Stufe 18.1: Analog Stufe 2.1 erhält man bei der Behandlung von 300 mg (1,0 mMol) N-(3-Nitro-phenyl)-4-(4-pyridyl)-2-pyrimidinamin (siehe Beispiel 11) unter einer Wasserstoffatmosphäre N-(3-Amino-phenyl)-4-(4-pyridyl)-2-pyrimidinamin; Smp. 200-202°, R_f = 0,27 (CHCl₃:Methanol = 95:5).

20 Beispiel 19: Analog Beispiel 2 wird aus 98 mg (0,3 mMol) 4-(4-Methyl-piperazinomethyl)-benzoylchlorid N-[3-(4-(4-Methyl-piperazinomethyl)-benzoylamido)-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin hergestellt; Smp. 198-201°.

Beispiel 20: Eine Lösung von 8,0 g (28,85 mMol) N-(5-Amino-2-methyl-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin und 4,0 ml (34,6 mMol) Benzoylchlorid in 320 ml Pyridin werden bei RT unter Stickstoff während 23 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird am HV eingeengt, mit 200 ml Wasser versetzt und nach dem Abkühlen auf 0° abfiltriert. Nach dem Trocknen bei 80° am HV wird das Rohprodukt mit CH₂Cl₂-Methanol (95:5) aufgeschlämmt und abfiltriert. Man erhält N-(5-Benzoylamido-2-methyl-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin. Nach einer chromatographischen Trennung erhält man weitere Mengen dieses Produktes; Smp. 173-176°, R_f = 0,65 (CHCl₃:Methanol = 9:1).

Das Ausgangsmaterial erhält man folgendermassen:
Stufe 20.1: Zu einer gelben Suspension von 20,0 g (0,13 Mol) 2-Amino-4-nitro-toluol in 50 ml absolutem Ethanol werden innerhalb von 5 Minuten 9,1 ml (0,13 Mol) 65%ige Salpetersäure zugetropft. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion werden 8,32 g (0,198 Mol) Cyanamid, gelöst in 8,3 ml Wasser, zugegeben. Die braune Reaktionsmischung wird 25 Stunden am Rückfluss gekocht, auf 0° gekühlt und abfiltriert. Nach dem Waschen mit 4mal 100 ml Ethanol-Diethylether (1:1) und Trocknen erhält man 2-Methyl-5-nitrophenylguanidin-nitrat; Smp. 219-226°.

Stufe 20.2: Zu einer Lösung von 170 g (0,96 Mol) 3-Dimethylamino-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-on in 2,0 Liter Isopropanol werden 248,2 g (0,96 Mol) 2-Methyl-5-nitro-phenylguanidin-nitrat zugegeben. Nach der Zugabe von 42,5 g Natriumhydroxid wird die rötliche Suspension 12 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf 0°, Abfiltrieren, Waschen mit 2,0 Liter Isopropanol und 3mal 400 ml Methanol und Trocknen erhält man N-(2-Methyl-5-nitro-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin, Smp. 195-198°, R_f = 0,68 (Methylenchlorid:Methanol = 9:1).

Stufe 20.3: Eine Suspension von 143,0 g (0,46 Mol) N-(2-Methyl-5-nitro-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin in 7,15 Liter Essigsäureethylester wird mit 14,3 g Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck während 6,5 Stunden gerührt. Die Suspension wird filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Rohprodukt wird aus Methylenchlorid umkristallisiert. Man erhält N-(5-Amino-2-methyl-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin; Smp. 138-140°, R_f = 0,36 (Methylenchlorid:Methanol = 9:1).

Beispiel 21: Analog Beispiel 20 wird aus 10,68 g (32,8 mMol) 4-(4-Methyl-piperazinomethyl)-benzoylchlorid N-[5-(4-(4-Methyl-piperazino-methyl)-benzoylamido)-2-methylphenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin hergestellt; Smp. 211-213°, R_f = 0,33 (Methylenchlorid:Methanol:25%ige wässrige Ammoniaklösung = 95:5:1).

Beispiel 22: Analog Beispiel 20 wird aus 0,23 ml (1,7 mMol) p-Toluoylchlorid (p-Toluylchlorid) N-[5-(4-Methyl-benzoylamido)-2-methyl-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin hergestellt; Smp. 102-106°, R_f = 0,4 (Methylenchlorid:Methanol = 9:1).

Beispiel 23: Analog Beispiel 20 wird aus 330 mg (1,73 mMol) 2-Naphthoylchlorid N-[5-(2-Naphthoylamido)-2-methyl-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin hergestellt; Smp. 97-101°, R_f = 0,45 (Methylenchlorid:Methanol = 9:1).

Beispiel 24: Analog Beispiel 20 wird aus 0,22 ml (1,73 mMol) 4-Chlor-benzoylchlorid N-[5-(4-Chlor-benzoylamido)-2-methyl-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin synthetisiert; Smp. 216-219°, R_f = 0,39 (Methylenchlorid:Methanol = 9:1).

Beispiel 25: Analog Beispiel 20 wird aus 0,28 ml (1,87 mMol) 2-Methoxy-benzoylchlorid N-[5-(2-Methoxy-benzoylamido)-2-methyl-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin hergestellt Smp. 88-92°, R_f = 0,45 (Methylenchlorid:Methanol = 9:1).

Beispiel 26: Analog Beispiel 1 erhält man aus 1,0 g (5,68 mMol) 3-Dimethylamino-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-on und 1,53 g (5,68 mMol) 3-Trifluormethoxy-phenyl-guanidin-nitrat das N-(3-Trifluormethoxy-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin; R_f = 0,7 (Chloroform:Methanol = 9:1).

Das Ausgangsmaterial erhält man folgendermassen:

Stufe 26.1: Analog Stufe 1.1 wird aus 2,0 g (11,3 mMol) 3-Trifluormethoxy-anilin und 1,4 g (16,6 Mol) Cyanamid (50% in Wasser) das 3-Trifluormethoxy-phenyl-guanidin-nitrat hergestellt; R_f = 0,1 (Methylenchlorid:Methanol:25%ige wässrige Ammoniaklösung = 150:10:1).

Beispiel 27: Analog Beispiel 1 erhält man aus 1,0 g (5,68 mMol) 3-Dimethylamino-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-on und 1,78 g (5,68 mMol) 3-(1,1,2,2-Tetrafluoro-ethoxy)phenyl-guanidin-nitrat das N-(3-[1,1,2,2-Tetrafluoro-ethoxy]-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin; R_f = 0,75 (Chloroform:Methanol = 9:1).

Das Ausgangsmaterial erhält man folgendermassen:

Stufe 27.1: Analog Stufe 1.1 wird aus 2,09 g (10 mMol) 3-(1,1,2,2-Tetrafluoro-ethoxy)anilin und 1,26 g (15 Mol) Cyanamid (50% in Wasser) das 3-(1,1,2,2-Tetrafluoro-ethoxy)-phenyl-guanidin-nitrat hergestellt; R_f = 0,15 (Methylenchlorid:Methanol:25%ige wässrige Ammoniaklösung = 150:10:1).

Beispiel 28: Analog Beispiel 1 erhält man aus 1,0 g (5,68 mMol) 3-Dimethylamino-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-on und 1,46 g (5,68 mMol) 3-Nitro-5-methyl-phenyl-guanidin-nitrat das N-(3-Nitro-5-methyl-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin; R_f = 0,72 (Chloroform:Methanol = 9:1).

Das Ausgangsmaterial erhält man folgendermassen:

Stufe 28.1: Analog Stufe 1.1 wird aus 1,52 g (10 mMol) 3-Nitro-5-methylanilin und 1,26 g (15 Mol) Cyanamid (50% in Wasser) das 3-Nitro-5-methyl-phenyl-guanidin-nitrat hergestellt; $R_f = 0,1$ (Methylenchlorid:Methanol:25%ige wässrige Ammoniaklösung = 150:10:1).

5 Beispiel 29: Analog Beispiel 1 erhält man aus 1,0 g (5,68 mMol) 3-Dimethylamino-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-on und 1,76 g (5,68 mMol) 3-Nitro-5-trifluormethyl-phenyl-guanidin-nitrat das N-(3-Nitro-5-trifluormethyl-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin; $R_f = 0,8$ (Chloroform:Methanol = 9:1).

Das Ausgangsmaterial erhält man folgendermassen:

10 Stufe 29.1: Analog Stufe 1.1 wird aus 2,06 g (10 mMol) 3-Nitro-5-trifluormethylanilin und 1,26 g (15 Mol) Cyanamid (50% in Wasser) das 3-Nitro-5-trifluormethyl-phenyl-guanidin-nitrat hergestellt; $R_f = 0,2$ (Methylenchlorid:Methanol:25%ige wässrige Ammoniaklösung = 150:10:1).

15 Beispiel 30: 200 mg (0,68 mMol) N-(3-Nitro-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin wird in 5 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 225 mg (0,71 mMol) 3-Chlor-perbenzoësäure versetzt. Nach 2 Std. werden weitere 10 ml Methylenchlorid zugegeben. Die Suspension wird noch 20 Stunden bei RT gerührt. Filtration und Flash-Chromatographie (Methylenchlorid:Methanol:25%ige wässrige Ammoniaklösung = 90:10:1) des Rückstandes ergibt N-(3-Nitro-phenyl)-4-(N-oxido-3-pyridyl)-2-pyrimidinamin; $R_f = 0,4$ (Methylenchlorid:Methanol:25%ige wässrige Ammoniaklösung = 90:10:1), Smp. 252-258°.

20 Beispiel 31: 150 mg (0,39 mMol) N-(3-Benzoylamido-5-methyl-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin wird in 6 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 129 mg (0,41 mMol) 3-Chlorperbenzoësäure versetzt. Nach 22 Stunden wird abfiltriert und der Rückstand mit einer Flash-Chromatographie (Methylenchlorid:Methanol:25%ige wässrige Ammoniaklösung = 90:10:1) gereinigt. Man erhält N-(3-Benzoylamido-5-methyl-phenyl)-4-(N-oxido-3-pyridyl)-2-pyrimidinamin; $R_f = 0,3$ (Methylenchlorid:Methanol:25%ige wässrige Ammoniaklösung = 90:10:1), Smp. 295-300°.

25 Beispiel 32: Tabletten, enthaltend 20 mg an Wirkstoff, z.B. eine der in den Beispielen 1-31 beschriebenen Verbindungen der Formel I, werden in folgender Zusammensetzung in üblicher Weise hergestellt:

<u>Zusammensetzung:</u>		
30	Wirkstoff	20 mg
	Weizenstärke	60 mg
	Milchzucker	50 mg
35	Kolloidale Kieselsäure	5 mg
	Talk	9 mg
	Magnesiumstearat	1 mg
40		145 mg

Herstellung: Der Wirkstoff wird mit einem Teil der Weizenstärke, mit Milchzucker und kolloidaler Kieselsäure gemischt und die Mischung durch ein Sieb getrieben. Ein weiterer Teil der Weizenstärke wird mit der 5fachen Menge Wasser auf dem Wasserbad verkleistert und die Pulvermischung mit diesem Kleister angeknnetet, bis eine schwach plastische Masse entstanden ist.

45 Die plastische Masse wird durch ein Sieb von ca. 3 mm Maschenweite gedrückt, getrocknet und das erhaltene trockene Granulat nochmals durch ein Sieb getrieben. Darauf werden die restliche Weizenstärke, Talk und Magnesiumstearat zugemischt und die Mischung zu Tabletten von 145 mg Gewicht mit Bruchkerbe verpresst.

50 Beispiel 33: Tabletten enthaltend 1 mg an Wirkstoff, z.B. eine der in den Beispielen 1-31 beschriebenen Verbindungen der Formel I, werden in folgender Zusammensetzung in üblicher Weise hergestellt:

Zusammensetzung:

5	Wirkstoff	1 mg
	Weizenstärke	60 mg
	Milchzucker	50 mg
	Kolloidale Kieselsäure	5 mg
10	Talk	9 mg
	Magnesiumstearat	1 mg
15		126 mg

Herstellung: Der Wirkstoff wird mit einem Teil der Weizenstärke, mit Milchzucker und kolloidaler Kieselsäure gemischt und die Mischung durch ein Sieb getrieben. Ein weiterer Teil der Weizenstärke wird mit der 5fachen Menge Wasser auf dem Wasserbad verkleistert und die Pulvermischung mit diesem Kleister angeknnetet, bis eine schwach plastische Masse entstanden ist.

Die plastische Masse wird durch ein Sieb von ca. 3 mm Maschenweite gedrückt, getrocknet und das erhaltene trockene Granulat nochmals durch ein Sieb getrieben. Darauf werden die restliche Weizenstärke, Talk und Magnesiumstearat zugemischt und die Mischung zu Tabletten von 126 mg Gewicht mit Bruchkerbe verpresst.

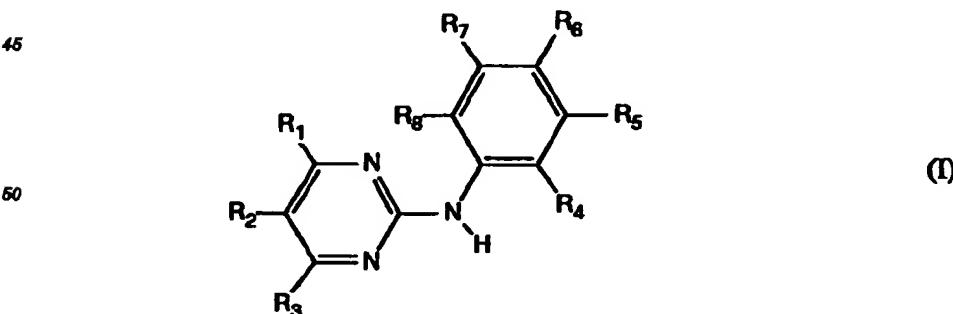
Beispiel 34: Kapseln, enthaltend 10 mg an Wirkstoff, z.B. eine der in den Beispielen 1-31 beschriebenen Verbindungen der Formel I, werden wie folgt auf übliche Weise hergestellt:

<u>Zusammensetzung:</u>		
30	Wirkstoff	2500 mg
	Talkum	200 mg
	Kolloidale Kieselsäure	50 mg

Herstellung: Die aktive Substanz wird mit Talkum und kolloidaler Kieselsäure innig gemischt, das Gemisch durch ein Sieb mit 0,5 mm Maschenweite getrieben und dieses in Portionen von jeweils 11 mg in Hartgelatinekapseln geeigneter Größe abgefüllt.

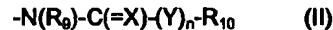
40 Patentansprüche

1. N-Phenyl-2-pyrimidinamin-derivate der Formel I,



55 worin R₁ 4-Pyrazinyl, 1-Methyl-1H-pyrrolyl, durch Amino oder Aminoniederalkyl substituiertes Phenyl, worin die Aminogruppe jeweils frei, alkyliert oder acyliert ist, an einem Fünfringkohlenstoffatom gebun-

denes 1H-Indolyl oder 1H-Imidazolyl, oder an einem Ringkohlenstoffatom gebundenes, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Pyridyl, welches am Stickstoff unsubstituiert oder durch Sauerstoff substituiert ist, bedeutet, R₂ und R₃ unabhängig voneinander je Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten, einer oder zwei der Reste R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ je Nitro, fluorsubstituiertes Niederalkoxy oder einen Rest der Formel II bedeuten,



worin R₉ für Wasserstoff oder Niederalkyl, X für Oxo, Thio, Imino, N-Niederalkyl-imino, Hydroximino oder O-Niederalkyl-hydroximino, Y für Sauerstoff oder die Gruppe NH, n für 0 oder 1 und R₁₀ für einen aliphatischen Rest mit mindestens 5 C-Atomen oder für einen aromatischen, aromatisch-aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, heterocyclischen oder heterocyclicisch-aliphatischen Rest steht, und die übrigen der Reste R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ unabhängig voneinander je Wasserstoff, Niederalkyl, welches unsubstituiert oder durch freies oder alkyliertes Amino, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Morpholinyl substituiert ist, Niederalkanoyl, Trifluormethyl, freies, verethertes oder verestertes Hydroxy, freies, alkyliertes oder acyliertes Amino oder freies oder verestertes carboxy bedeuten, und Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.

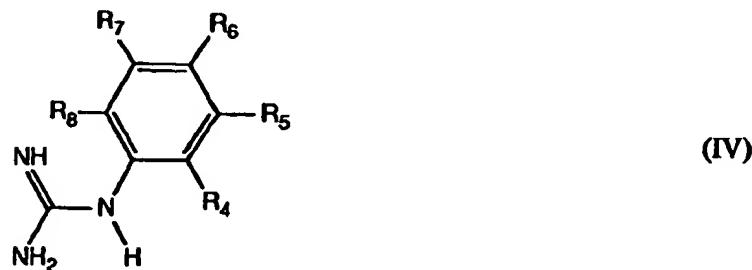
2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin einer oder zwei der Reste R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ je Nitro oder einen Rest der Formel II bedeuten, worin R₉ für Wasserstoff oder Niederalkyl, X für Oxo, Thio, Imino, N-Niederalkyl-imino, Hydroximino oder O-Niederalkyl-hydroximino, Y für Sauerstoff oder die Gruppe NH, n für 0 oder 1 und R₁₀ für einen aliphatischen Rest mit mindestens 5 C-Atomen oder für einen aromatischen, aromatisch-aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, heterocyclischen oder heterocyclicisch-aliphatischen Rest steht, und die übrigen der Reste R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ unabhängig voneinander je Wasserstoff, Niederalkyl, welches unsubstituiert oder durch freies oder alkyliertes Amino, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Morpholinyl substituiert ist, Niederalkanoyl, Trifluormethyl, freies, verethertes oder verestertes Hydroxy, freies, alkyliertes oder acyliertes Amino oder freies oder verestertes Carboxy bedeuten, und die übrigen Substituenten die im Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, und Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.
3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R, 4-Pyrazinyl, 1-Methyl- 1H-pyrrolyl, durch Amino oder Aminoniederalkyl substituiertes Phenyl, worin die Aminogruppe jeweils frei, durch ein oder zwei Niederalkylreste alkyliert oder durch Niederalkanoyl oder Benzoyl acyliert ist, an einem Fünfringkohlenstoffatom gebundenes 1H-Indolyl oder 1H-Imidazolyl, oder an einem Ringkohlenstoffatom gebundenes, unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes Pyridyl, welches am Stickstoff unsubstituiert oder durch Sauerstoff substituiert ist, bedeutet, R₂ und R₃ unabhängig voneinander je Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten, einer oder zwei der Reste R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ je Nitro, fluorsubstituiertes Niederalkoxy oder einen Rest der Formel II bedeuten, worin R₉ für Wasserstoff oder Niederalkyl, X für Oxo, Thio, Imino, N-Niederalkyl-imino, Hydroximino oder O-Niederalkyl-hydroximino, Y für Sauerstoff oder die Gruppe NH, n für 0 oder 1 und R₁₀ für einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 5-22 C-Atomen, für einen Phenyl- oder Naphthylrest, welcher jeweils unsubstituiert oder durch Cyano, Niederalkyl, Hydroxy-niederalkyl, Amino-niederalkyl, (4-Methyl-piperazinyl)-niederalkyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Amino, Niederalkylamino, Dinitroalkylamino, Niederalkanoylamino, Benzoylamino, Carboxy oder durch Niederalkoxycarbonyl substituiert ist, für Phenyl-niederalkyl, worin der Phenylrest unsubstituiert oder wie vorstehend angegeben substituiert ist, für einen Cycloalkyl- oder Cycloalkenyrest mit bis zu 30 C-Atomen, für Cycloalkyl-niederalkyl oder Cycloalkenyl-niederalkyl mit jeweils bis zu 30 C-Atomen im Cycloalkyl- oder Cycloalkenylteil, für einen monocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringgliedern und 1-3 Ringatomen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, an welchen ein oder zwei Benzolreste anelliert sein können, oder für Niederalkyl, welches durch einen solchen monocyclischen Rest substituiert ist, steht, und die übrigen der Reste R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ unabhängig voneinander je Wasserstoff, Niederalkyl, welches unsubstituiert oder durch Amino, Niederalkylamino, Dinitroalkylamino, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Morpholinyl substituiert ist, Niederalkanoyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Amino, Niederalkylamino, Dinitroalkylamino, Niederalkanoylamino, Benzoylamino, Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl bedeuten, und Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.
4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R, an einem Ringkohlenstoffatom gebundenes Pyridyl, welches am Stickstoff unsubstituiert oder durch Sauerstoff substituiert ist, bedeutet, R₂ und R₃ je Wasserstoff bedeuten, R₄ Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, R₅ Wasserstoff, Niederalkyl oder fluorsubstituiertes Niederalkoxy bedeutet, R₆ Wasserstoff bedeutet, R₇ Nitro, fluorsubstituiertes Niederalkoxy

- oder einen Rest der Formel II bedeutet, worin R₉ für Wasserstoff, X für Oxo, n für 0 und R₁₀ für einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit 5-22 C-Atomen, für einen Phenylrest, welcher unsubstituiert oder durch Cyano, Niederalkyl, (4-Methyl-piperazinyl)-niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder durch Carboxy substituiert ist, für einen Cycloalkylrest mit bis zu 30 C-Atomen oder für einen monocyclischen Rest mit 5 oder 6 Ringgliedern und 1-3 Schwefelringatomen stehen, und R₈ Wasserstoff bedeutet, und pharmazeutisch verwendbare Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.
5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R₁ jeweils an einem Kohlenstoffatom gebundenes Pyridyl oder N-Oxido-pyridyl bedeutet, R₂ und R₃ je Wasserstoff bedeuten, R₄ Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, R₅ Wasserstoff, Niederalkyl oder Trifluormethyl bedeutet, R₆ Wasserstoff bedeutet, R₇ für Nitro, fluorsubstituiertes Niederalkoxy oder einen Rest der Formel II steht, worin R₉ Wasserstoff, X Oxo, n die Zahl 0 und R₁₀ an einem Kohlenstoffatom gebundenes Pyridyl, unsubstituiertes oder durch Halogen, Cyano, Niederalkoxy, Carboxy, Niederalkyl oder 4-Methyl-piperazinyl-methyl substituiertes Phenyl, C₆-C₇-Alkyl, Thienyl, 2-Naphthyl oder Cyclohexyl bedeuten, und R₈ Wasserstoff bedeutet, und pharmazeutisch verwendbare Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.
10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-5 der Formel I, worin R₄ und R₈ je für Wasserstoff stehen und die übrigen Substituenten die in dem jeweiligen übergeordneten Anspruch genannten Bedeutungen haben, und pharmazeutisch verwendbare Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.
15. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-5 der Formel I, worin mindestens einer der Reste R₄ und R₈ für Niederalkyl steht und die übrigen Substituenten die in dem jeweiligen übergeordneten Anspruch genannten Bedeutungen haben, und pharmazeutisch verwendbare Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.
20. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin R₁ an einem Kohlenstoffatom gebundenes Pyridyl bedeutet, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ und R₈ je Wasserstoff bedeuten und R₇ für Nitro oder einen Rest der Formel II steht, worin R₉ Wasserstoff, X Oxo, n die Zahl 0 und R₁₀ an einem Kohlenstoffatom gebundenes Pyridyl, unsubstituiertes oder durch Fluor, Chlor, Cyano, Niederalkoxy, Carboxy, Niederalkyl oder 4-Methyl-piperazinyl-methyl substituiertes Phenyl, C₆-C₇-Alkyl, Thienyl oder Cyclohexyl bedeuten, und pharmazeutisch verwendbare Salze davon.
25. Eine Verbindung nach Anspruch 1 der Formel I, ausgewählt aus
 N-(3-Nitro-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-[3-(4-Chlorbenzoylamido)-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-(3-Benzoylamido-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-[3-(2-Pyridyl)carboxamido-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-[3-(3-Pyridyl)carboxamido-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-[3-(4-Pyridyl)carboxamido-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 30. N-[3-Pentafluor-benzoylamido-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-[3-(2-carboxy-benzoylamido)-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-(3-n-Hexanoylamido-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-(3-Nitro-phenyl)-4-(2-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-(3-Nitro-phenyl)-4-(4-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 35. N-[3-(2-Methoxy-benzoylamido)-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-[3-(4-Fluor-benzoylamido)-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-[3-(4-Cyano-benzoylamido)-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-[3-(2-Thienylcarboxamido)-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-(3-Cyclohexylcarboxamido-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 40. N-[3-(4-Methyl-benzoylamido)-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-[3-(4-Chlor-benzoylamido)-phenyl]-4-(4-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-[3-[4-(4-Methyl-piperazinomethyl)-benzoylamido]-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-(5-Benzoylamido-2-methyl-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-[5-[4-(4-Methyl-piperazino-methyl)-benzoylamido]-2-methyl-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 45. N-[5-(4-Methyl-benzoylamido)-2-methyl-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-[5-(2-Naphthoylamido)-2-methyl-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-[5-(4-Chlor-benzoylamido)-2-methyl-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,

- 5 N-[5-(2-Methoxy-benzoylamido)-2-methyl-phenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-(3-Trifluormethoxy-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-(3-[1,1,2,2-Tetrafluoro-ethoxy]-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-(3-Nitro-5-methyl-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-(3-Nitro-5-trifluoromethyl-phenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-(3-Nitro-phenyl)-4-(N-oxido-3-pyridyl)-2-pyrimidinamin,
 N-(3-Benzoylamido-5-methyl-phenyl)-4-(N-oxido-3-pyridyl)-2-pyrimidinamin und den pharmazeutisch
 verwendbaren Salzen dieser Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe.
- 10 10. Eine Verbindung der Formel I gemäss einem der Ansprüche 1-9 oder ein pharmazeutisch verwendbares
 Salz einer solchen Verbindung mit mindestens einer salzbildenden Gruppe zur Anwendung in einem Ver-
 fahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.
- 15 11. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäss einem der An-
 sprüche 1-9 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz einer solchen Verbindung mit mindestens einer
 salzbildenden Gruppe zusammen mit pharmazeutischem Trägermaterial.
- 20 12. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäss einem der Ansprüche 1-9 oder eines pharmazeutisch
 verwendbaren Salzes einer solchen Verbindung mit mindestens einer salzbildenden Gruppe zur Herstel-
 lung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Anwendung zur Chemotherapie von Tumoren.
- 25 13. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäss einem der Ansprüche 1-9 oder eines pharmazeutisch
 verwendbaren Salzes einer solchen Verbindung mit mindestens einer salzbildenden Gruppe zur Herstel-
 lung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Anwendung zur Behandlung von Atherosklerose.
- 30 14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I gemäss Anspruch 1 oder eines Salzes einer sol-
 chen Verbindung mit mindestens einer salzbildenden Gruppe, dadurch gekennzeichnet, dass man
 a) eine Verbindung der Formel III,



40 worin R₁₁ und R₁₂ unabhängig voneinander je für Niederalkyl stehen und R₁, R₂ und R₃ die obenge-
 nannten Bedeutungen haben, wobei in einer Verbindung der Formel III vorhandene funktionelle Grup-
 pen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen erforderlichenfalls in geschützter
 Form vorliegen, oder ein Salz einer solchen Verbindung mit einer Verbindung der Formel IV,



55 worin die Substituenten die obengenannten Bedeutungen haben, wobei in einer Verbindung der Formel
 IV vorhandene funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden
 Guanidinogruppe erforderlichenfalls in geschützter Form vorliegen, oder mit einem Salz einer solchen

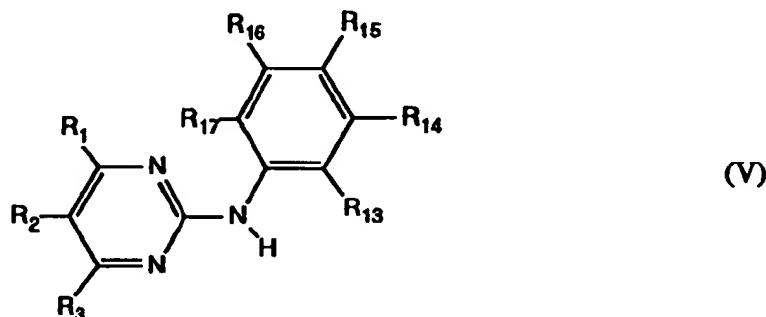
Verbindung umsetzt, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet, oder

b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin die Reste R₄, R₅, R₆, R₇ und R₈ die obengenannten Bedeutungen mit Ausnahme von Nitro und fluorsubstituiertem Niederalkoxy haben, eine Verbindung der Formel V,

5

10

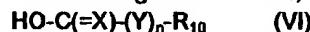
15



20

25

worin einer oder zwei der Reste R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ und R₁₇ je Amino und die übrigen der Reste R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ und R₁₇ unabhängig voneinander je Wasserstoff, Niederalkyl, welches unsubstituiert oder durch freies oder alkyliertes Amino, Piperazinyl, Piperidinyl, Pyrrolidinyl oder Morpholinyl substituiert ist, Niederalkanoyl, Trifluormethyl, freies, verethertes oder verestertes Hydroxy, freies, alkyliertes oder acyliertes Amino oder freies oder verestertes Carboxy bedeuten, und die übrigen Substituenten die obengenannten Bedeutungen haben, wobei in einer Verbindung der Formel V vorhandene funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Aminogruppe(n) erforderlichenfalls in geschützter Form vorliegen, mit einer Verbindung der Formel VI,



30

35

worin die Substituenten und Symbole die obengenannten Bedeutungen haben, wobei in einer Verbindung der Formel VI vorhandene funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden HO-C(=X)-Gruppe erforderlichenfalls in geschützter Form vorliegen, oder mit einem reaktionsfähigen Derivat einer Verbindung der Formel VI umgesetzt und vorhandene Schutzgruppen abspaltet, oder c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R₁ Pyridyl bedeutet, welches am Stickstoff durch Sauerstoff substituiert ist, und worin die übrigen Substituenten und Symbole die obengenannten Bedeutungen haben, eine Verbindung der Formel I, worin R₁ Pyridyl bedeutet, mit einem geeigneten Oxidationsmittel in die N-Oxido-Verbindung überführt, und wenn erwünscht, eine nach einem der Verfahren a bis c erhaltene Verbindung der Formel I in ihr Salz überführt, oder ein erhaltenes Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Verbindung umgewandelt.

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 93 81 0219

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kenntzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Bereit Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	EP-A-0 233 461 (AMERICAN CYANAMID) * Ansprüche * <small>-----</small>	1,2, 10-14	C07D401/04 C07D403/04 C07D401/14 A61K31/505
<small>RECHERCHIERTE SACHGEMEDE (Int. Cl.5)</small> C07D			
<small>Der vorliegende Recherchebericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</small>			
Rechercheort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 22 JUNI 1993	Prüfer FRANCOIS J.C.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : wissenschaftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anders Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, überinstimmendes Dokument			